

# Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved en medisinsk avdeling

Romika Sharma



Masteroppgave i farmasi

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

18.11.2011

# Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved en medisinsk avdeling

Romika Sharma



Veiledere:

Professor Espen Molden  
Farmasøyt Cathrine B Vilhelmshaugen  
Farmasøyt Kari Lise Norli Bjodland

Utført ved

Medisinsk avdeling, Drammen Sykehus

© Romika Sharma, 2011

Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved en medisinsk avdeling

Forfatter: Romika Sharma

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Drammen Sykehus, i perioden 2010/2011. Intern veileder har vært professor Espen Molden ved avdeling for farmasøytisk biovitenskap, farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Ekstern veileder har vært farmasøyt Cathrine B. Vilhelmshaugen ved Sykehusapoteket Drammen, avdeling for rådgivning og tjenester. I tillegg har farmasøyt Kari Lise Norli Bjodland bidratt under hele veiledningsprosessen.

Min interesse for legemiddelinteraksjoner startet allerede under praksisperioden som reseptarstudent i 1994. En eldre kvinne kom med en resept på Marevan® fra en sykehuslege og resept på Ibux® fra fastlegen. Kvinnen hadde tydelig tegn til blåmerker og under ekspedisjonen av reseptene fikk hun plutselig en kraftig neseblødning. En rask telefon til legen førte umiddelbart til seponering av Ibux® og kvinnen ble henvist til sykehuset.

Jeg har vært så heldig å få fordype meg innenfor fagfeltet som omhandler legemiddelinteraksjoner i min masteroppgave.

All datainnsamling og analyse har foregått ved Drammen Sykehus. Jeg vil gjerne takke alle som har bidratt til at dette prosjektet har blitt gjennomført.

Først og fremst vil jeg takke mine veiledere Espen, Cathrine og Kari Lise, for all deres inspirasjon, motivasjon og tålmodighet. De har gitt meg tid når jeg har trengt det, gitt meg faglig input og inspirert meg til å jobbe med prosjektet.

Til slutt vil jeg takke min familie for all deres tålmodighet og støtte gjennom hele studiet.

Drammen, 16.11.2011



Romika Sharma

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	4
Innholdsfortegnelse .....	5
Forkortelser .....	7
Sammendrag .....	8
English summary .....	9
1 Innledning.....	10
1.1 Legemiddelrelaterte problemer.....	10
1.2 Legemiddelinteraksjoner .....	10
1.2.1 Risikogrupper for interaksjoner.....	11
1.3 Interaksjonsmekanismer .....	12
1.3.1 Farmakodynamiske interaksjoner .....	12
1.3.2 Farmakokinetiske interaksjoner .....	13
1.4 Interaksjonsdatabaser.....	16
1.5 Farmakoepidemiologiske studier vedrørende interaksjoner.....	19
2 Hensikt .....	20
3 Materiale og metode.....	21
3.1 Studiedesign.....	21
3.1.1 Studiepopulasjon .....	21
3.1.2 Etikk og personvern .....	21
3.1.3 Identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner.....	22
3.2 Målevariable .....	22
3.2.1 Pasientkarakteristika.....	22
3.2.2 Interaksjonsprevalens .....	22
3.2.3 Alvorlighetsgrad av påviste interaksjoner.....	23
3.2.4 Legemidler hyppigst involvert i interaksjoner .....	23
3.3 Statistiske analyser .....	23
4 Resultater.....	24
4.1 Pasientkarakteristika.....	25
4.2 Interaksjonsprevalens .....	28
4.2.1 Interaksjonsprevalens ved innkomst .....	28
4.2.2 Endring i interaksjonsprevalens gjennom sykehusoppholdet .....	30

4.3	Interaksjoner inndelt etter alvorlighetsgrad .....	31
4.3.1	Alvorlighetsgrad i DRUID og Interaktionsdatabasen .....	31
4.4	Legemidler hyppigst involvert i interaksjoner.....	33
5	Diskusjon.....	35
6	Konklusjon .....	41
	Litteraturliste .....	42
	Appendiks.....	46

# Forkortelser

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ATP	Adenosintrifosfat
CNS	Central Nervous System
CYP-450	Cytokrom P-450
DDI	Drug-drug interaction
DRUID	Drug Information Database
KI	Konfidensintervall
LMI	Legemiddelinteraksjon
LRP	Legemiddelrelatert problem
MAOH	Monoaminoksidasehemmere
MeSH	Medical subject headings
NSAID	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug
PgP	Permeabilitets glykoprotein
REK	Regional Etisk Komité
SFINX	Swedish-Finnish Interaksjon X-referencing
SSRI	Selective Seretone Re-uptake Inhibitor
UGT	Uridindifosfat-glukuronosyltransferaser
VV HF	Vestre Viken Helseforetak

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Det finnes få studier som har kartlagt forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved norske sykehus. Legemiddelinteraksjoner er viktig siden de kan forårsake bivirkninger eller terapivikt. Et økt fokus på legemiddelinteraksjoner kan bidra til å øke pasientsikkerheten.

**Hensikt:** Hensikten med denne masteroppgaven var å studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner hos pasienter ved innkomst, opphold og utskrivning ved fire medisinske sengeposter ved Drammen Sykehus ved bruk av elektroniske interaksjonsdatabaser. Videre var det ønskelig å foreta en sammenlikning av funn i interaksjonsdatabasene [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) (DRUID) og [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) (Interaktionsdatabasen).

**Metode:** Studien ble utført ved Medisinsk avdeling, Sykehuset Drammen. Datamaterialet ble samlet inn retrospektivt for perioden 01.11.2010- 30.11.2010. Pasienter som benyttet mer enn ett fast legemiddel ved innkomst eller under opphold ble inkludert. Potensielle legemiddelinteraksjoner ved innleggelse, under opphold og ved utskrivning ble identifisert ved bruk av interaksjonsdatabasene DRUID og Interaktionsdatabasen. Interaksjoner av alle alvorlighetsgrader ble registrert i tråd med klassifiseringen i de anvendte interaksjonsdatabasene.

**Resultater:** Totalt 407 pasienter ble inkludert. Ved innkomst hadde 234 (58 %) pasienter  $\geq 1$  detektert potensiell legemiddelinteraksjon. Under opphold og ved utskrivning hadde over 60 % av pasientene minst en potensiell interaksjon. Over 70 % av de identifiserte interaksjonene ble klassifisert som “bør unngås” og “ta forholdsregler” hos 198 (49 %) av pasientene ved innkomst og 244 (55 %) av pasientene under opphold. DRUID påviste flere interaksjoner enn Interaktionsdatabasen med henholdsvis 75 % og 60 % av det totale interaksjonsgrunnlaget.

**Konklusjon:** Det ble observert høy forekomst av potensielle legemiddelinteraksjoner hos pasienter innlagt på medisinsk avdeling, Drammen Sykehus. Funnene i studien viser at det er behov for bedre rutiner og økt kunnskap for å identifisere legemiddelinteraksjoner ved studiesykehuset. Interaksjonsdatabaser er et nyttig verktøy til å identifisere interaksjoner, men kan ikke erstatte fagkunnskap og egenvurdering av en reell interaksjonsrisiko. Dette vil kunne oppnås gjennom et tettere samarbeid mellom leger og farmasøyter, noe som vil kunne redusere legemiddelrelaterte problemer, og dermed bidra til riktigere legemiddelbruk og bedret pasientsikkerhet.



# English summary

**Background:** There are only a few studies about the incidence and severity of drug-drug interactions (DDIs) among patients in medical departments in Norway. Drug interactions can contribute to increased risk of adverse drug effects and therapeutic failure. An increased focus on drug interactions can improve patient safety.

**Aim:** To investigate the incidence and severity of DDIs among patients on hospital admission, during hospital stay and discharge in a medical department. Further the aim was to compare two electronic drug interaction databases; [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) (DRUID) and [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) (Interaktionsdatabasen) with regard to capability of identifying DDIs.

**Methods:** The study was carried out at Department of Medicine at Drammen Hospital. The patient information was retrospectively collected in the period of 01.11.2010-30.11.2010. Patients who used more than one regular medicine were included. Each patient's drug regimen during hospital admission,-stay and -discharge was systematically reviewed to identify potential DDIs by using the electronic databases. All categories of DDIs were registered according to the databases severity classification system.

**Results:** In total, 407 patients were included. At admittance 234 patients (58 %) were identified with  $\geq 1$  potential DDI. During hospital stay and after discharge, over 60 % of the patients had at least one potential DDI. Over 70 % of the identified DDI were classified as "avoid" or "take precautions" in 198 patients (49 %) at admittance and in 224 patients (55 %) during hospital stay. DRUID identified more potential interactions than Interaktionsdatabasen with respectively 75 % and 60 % of all interactions.

**Conclusions:** A high incidence of potential DDIs was observed among hospitalized patients at Department of Medicine, Drammen Hospital. Drug interaction databases are a good tool to identify potential DDIs but can not replace the knowledge to assess a real DDI risk. This study indicates the importance of an interdisciplinary awareness of DDIs to reduce drug-related problems and increase patient safety.

# 1 Innledning

## 1.1 Legemiddelrelaterte problemer

Et legemiddelrelatert problem (LRP), er en hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling, som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt [1]. LRP forekommer hyppig og kan ha alvorlige konsekvenser for enkeltpasienter i form av mangelfull effekt og bivirkninger, som i verste fall kan medføre død [2]. I tillegg til det helsemessige aspektet kan LRP påføre samfunnet betydelige ekstra kostnader knyttet til for eksempel sykefravær og sykehusinnleggelser [3-5]. Risikoen for LRP øker med antall legemidler en pasient bruker og siden legemiddelbruken generelt stiger med økende alder, vil eldre pasienter ofte være mer eksponert for LRP [6, 7]. En studie utført på en geriatrik avdeling i Norge rapporterte om et gjennomsnitt på 2,3 LRP per pasient [8].

Det finnes flere ulike underliggende årsaker til LRP. Legemiddelinteraksjoner (LMI) representerer en av de viktigste årsakene til legemiddelrelaterte problemer og det er vist at LMI kan føre til blant annet sykehusinnleggelser og øke bivirkningsrisikoen under sykehusopphold [9]. En studie fra Sykehuset Asker og Bærum viste at 17 % av alle registrerte LRP skyldes legemiddelinteraksjoner og at 11 % av alle sykehusinnleggelsene på geriatrik sengepost sannsynligvis skyldes LRP [10]. En annen norsk studie fra indremedisinsk avdeling ved Aker Universitetssykehus, viste at hos 18 % av pasientene var dødsfall direkte eller indirekte relatert til legemidler [4].

## 1.2 Legemiddelinteraksjoner

Legemiddelinteraksjoner er kvantitativt eller kvalitativt endret virkning av ett legemiddel, tilsiktet eller uønsket, på grunn av samtidig, forutgående eller påfølgende bruk av andre legemidler [11]. I farmasien har man lenge vist interesse for LMI, men det er gjennom de siste tiårene man har studert biokjemiske mekanismer som forårsaker interaksjoner. Denne kunnskapen har bidratt til at man kjenner og kan kategorisere ulike former for interaksjoner. Det finnes nå eksplisitte lister over legemiddelinteraksjoner utarbeidet og oppdatert av spesialister innenfor dette fagfeltet i mange land i verden [12-14].

### 1.2.1 Risikogrupper for interaksjoner

Den kliniske betydningen av LMI er avhengig av mange faktorer, inkludert interaksjonsgrad og type legemiddel involvert. I tillegg kan individuelle forhold ha stor betydning for den reelle interaksjonsrisiko av samme LMI hos ulike pasienter avhengig av farmakogenetikk, patofysiologi, komorbiditet, doseringsintensitet og komedisinering [15]. Dette skaper store utfordringer for behandler da mange pasienter kan ha et sammensatt sykdomsbilde og komplisert legemiddelregime.

Det finnes noen risikogrupper som er mer utsatt for LMI [16]:

- Alvorlig syke pasienter med polyfarmasi. Ved bruk av flere legemidler samtidig vil det være mulighet for endret eller uventet virkning. Mulighetene for legemiddelinteraksjoner øker med antall forskjellige legemidler. Anbefalt terapeutisk område er gitt ut fra at pasienten har monoterapi. Bruk av flere legemidler kan føre til at grensene må justeres [17].
- Eldre med svekkede fysiologiske reguleringsmekanismer og polyfarmasi. Eldre personer har fysiologisk reduksjon i nyrefunksjon, og ofte sykdomsbetinget svikt i organer [18]. Siden leveren og nyrene er de viktigste organene med hensyn til eliminasjon og metabolisme for henholdsvis fettløselige og vannløselige legemidler, må en ta hensyn til doseringen ved valg av legemidler hos eldre [19, 20].
- Pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens (svekket metabolisme og/eller ekskresjon). Svikt i organer som er knyttet til metabolisme eller eliminasjon av legemidler kan føre til ulik legemiddelrespons. Ved nedsatt leverfunksjon eller nyrefunksjon må dosen av legemidler tilpasses spesielt [18].
- Pasienter på langvarig behandling med legemidler som krever nøyaktig monitorering av plasmakonsentrasjonen på grunn av smalt terapeutisk område (f. eks. pasienter med tromboemboliske sykdommer som warfarinbehandles og pasienter som behandles med antiepileptika).
- Pasienter med visse genetiske polymorfismer i de legemiddelmetaboliserende cytokrom P-450 enzymene.

## 1.3 Interaksjonsmekanismer

LMI kan inndeles i to hovedinteraksjonsmekanismer. Legemiddelinteraksjoner kan oppstå ved at et legemiddel påvirker et annet legemiddels farmakokinetikk eller farmakodynamikk med mulig endring i terapeutisk respons som resultat [13]. Både farmakokinetiske og -dynamiske mekanismer kan være medvirkende til både tilsktede og uønskede interaksjoner.

### 1.3.1 Farmakodynamiske interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner endrer den farmakodynamiske responsen av et annet legemiddel uten at serumkonsentrasjonen endres [16].

Effekten av denne typen interaksjoner kan oppstå når legemidler med samme farmakologiske effekter eller samme bivirkningsprofil inntas sammen. Et legemiddel kan i noen tilfeller forverre en sykdom slik at effekten av et legemiddel som brukes for sykdommen blir dårligere. Farmakodynamiske interaksjoner er ofte enkle å forutse ut ifra legemidlenes virkningsmekanismer [13]. Mange farmakodynamiske interaksjoner kan unngås ved doseendring [20].

#### Additive farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler som ved samtidig bruk potenserer effekten av hverandre kan være årsak til additive farmakodynamiske interaksjoner. Samtidig bruk av sentralnervøse legemidler kan f.eks. gi opphav til sterk sedasjon og/eller respirasjonsdepresjon. Kombinasjonen av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og monoaminooksidasehemmere (MAOH), kan forårsake serotonergt syndrom [12]. Additive effekter utnyttes imidlertid også terapeutisk som ved kombinasjonsbehandling med cytostatika eller blodtrykksbehandling.

#### Motvirkende farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler med motsatte farmakologiske effekter som tas samtidig kan forårsake motvirkende farmakodynamiske interaksjoner. Dette kan oppstå ved samtidig bruk av kolinesterasehemmere og antikolinergika, betaagonister og uselektive betaantagonister, samt dopaminantagonister og dopaminerge parkinsonmidler [12]. Terapeutisk utnyttes slike interaksjoner f.eks. ved behandling av forgiftninger.

### 1.3.2 Farmakokinetiske interaksjoner

Farmakokinetiske interaksjoner endrer den farmakokinetiske responsen av et annet legemiddel med samtidig endring i serumkonsentrasjonen (“kvantitativt endring”) [16]. Dette kan skyldes endret legemiddelabsorpsjon, endret distribusjon, endret legemiddelmetabolisme eller endret ekskresjon. Det er stor individuell variasjon i farmakokinetiske prosesser hos pasienter. Dette kan resultere i en uforutsigbar respons. Farmakokinetiske interaksjonene kan derimot være relativt enkle å kvantifisere ved plasma eller serumkonsentrasjonsmålinger. Det finnes mye tilgjengelig litteratur/dokumentasjon på feltet [13].

#### Absorpsjonsinteraksjoner

De fleste legemidler gis peroralt. Endret absorpsjon kan oppstå ved at legemidler danner komplekser, endrer pH i gastrointestinaltractus, påvirker ventrikkeltømming og gastrointestinal motilitet, påvirker bakterieflora eller ved induksjon eller inhibisjon av transportproteiner [12]. Legemidler kan påvirke absorpsjonshastigheten og/eller absorpsjonsgraden. Protonpumpehemmere og H<sub>2</sub>-reseptor antagonister, er legemiddelgrupper som kan gi redusert absorpsjon av legemidler som gis oralt på uladet baseform, for eksempel ketokonazol [12]. Kompleksdannelse oppstår for eksempel når flurokinoloner gis sammen med kalsium, jern, magnesium eller aluminium [21, 22]. Kalsium kan også nedsette absorpsjonen av levothyroxin og tetracyliner [23]. Metoklopramid gir for eksempel økt gastrointestinal motilitet og derved økt absorpsjonshastighet av paracetamol [12].

Legemiddelinteraksjoner mediert av induksjon eller inhibisjon av transportproteinet P-glykoprotein begrenser opptak fra tarmen av mange legemidler [24].

Permeabilitetsglykoprotein (P-glykoprotein) tilhører gruppen av ca. 50 humane ATP-bindende kassett-transportører og fungerer som en biologisk barriere ved å pumpe ut toksiske substanser ut av cellen. Ekspresjon av P-glykoprotein er høy i tarmvegg, galleganger og nyretubuli [25]. Eksempelvis begrenser P-glykoprotein opptaket av digitoksin fra tarmen. Samtidig bruk av hemmere (verapamil og amiodaron) eller induktorer av P-glykoprotein (rifampicin) vil medføre henholdsvis økt og redusert biotilgjengelighet av digitoksin og andre P-glykoprotein substrater [12, 26].

## **Distribusjonsinteraksjoner**

Interaksjoner på grunn av endret distribusjon kan skyldes endret binding til plasmaproteiner eller vevsproteiner. En fortrekningsreaksjon vil kunne gi økt konsentrasjon av et annet legemiddel. Denne effekten er oftest kortvarig, og dosereduksjon er sjelden nødvendig [12, 27]. P-glykoprotein er også viktig for distribusjon av legemidler til organer/vev som f.eks. sentralnervesystemet (CNS) [24].

## **Metabolismeinteraksjoner**

Metabolisme av legemidler skjer hovedsakelig i lever, men kan også skje i plasma, tarmvegg og andre vev [18]. Den største årsaken til farmakokinetiske LMI er at metabolismen i lever hemmes eller induseres [13, 28]. De fleste legemiddelinteraksjonene foregår på enzymnivå og er den vanligste årsaken til klinisk viktige interaksjoner [29]. Enzymer involvert i metabolisme av legemidler klassifiseres enten som fase I (oksidative), og fase II (konjugative) enzymer. Deres hovedfunksjon er å gjøre stoffer mer hydrofile slik at de kan skilles ut av kroppen [18].

### **Fase 1 enzymer: CYP- enzymer**

Enzymene som er ansvarlig for fase I metabolismen tilhører hemoproteiner som kalles cytokrom P450 (CYP) [30]. CYP- enzymene er svært viktig for oksidativ metabolisme av ulike endogene og eksogene substanser i leveren. Disse enzymene finnes også i andre ekstrahepatiske vev som tynntarmen, nyrer, lunger og hjerne [30, 31].

Det er beskrevet ca. 60 ulike CYP enzymer hos mennesker. De viktigste isoenzymene for omsetning av legemidler er CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP1A2 [32]. Interaksjoner oppstår når et legemiddel som påvirker aktiviteten til et av isoenzymene kombineres med et annet legemiddel som brytes ned av det samme enzymet [14]. Dette kan medføre både inhibisjon (hemming) og induksjon (økt enzymaktivitet) av de ulike CYP- enzymene.

En enzyminhibisjon vil føre til at legemiddelmetabolismen reduseres med bivirkninger og toksiske effekter som resultat. Noen legemidler har en sterkt enzymhemmende effekt [29]. Det vanligste er en enzymspesifikk reversibel kompetitiv hemming som fører til at metabolismehastigheten går ned og blodkonsentrasjonen går opp. Denne hemmingen er raskt innsettende og dermed vil endringer i blodnivået skje raskt [19].

En enzyminduksjon vil føre til økt uttrykk av CYP-enzymmer. Dette vil føre til økt metabolismehastighet og redusert blodkonsentrasjonen av et legemiddel, med terapisivikt som resultat. Flere ulike CYP-enzymmer kan påvirkes i større eller mindre grad og dette kan gi 10-15 ganger forandring i metabolismekapasiteten [29]. Induksjon inntreffer gradvis med et tidsaspekt på 1-3 uker [19]. Tilsvarende vil det ta inntil en uke fra induktoren er seponert til enzymaktiviteten er nede på normalt nivå [28]. Induksjon fører oftest til redusert legemiddelvirkning, men kan i visse tilfeller gi økt effekt og toksisitet ved aktiv metabolitt.

Variasjonen i enzymaktivitet mellom ulike individer er stor. Det kan skyldes genetikk og/eller miljøfaktorer slik som hormoner, cytokiner, mat, forurensninger, legemidler eller rusmidler [19].

### **Fase 2 enzymer: uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT)**

UGT er fase 2 enzymer som kobler glukuronsyre gjennom uridinfosfat-glukuronyltransferase til mange endogene og eksogene stoffer inkludert legemidler og deres metabolitter [33, 34]. UGT-mediert konjugering og CYP-metabolisme er de mest sentrale metaboliseringsveiene av legemidler. UGT-enzymmer finnes hovedsakelig i endoplasmatisk retikulum i hepatocytene, men finnes også i gastrointestinal traktus, øsofagus, mage og lunger [35]. UGT- enzymer er involvert i omsetningen av ca. 35 % av alle legemidler [36].

UGT- enzymer gjennomgår både inhibisjon og induksjon slik som CYP enzymer. I flere oversiktsartikler er det oppsummert en rekke legemidler som har vist seg å være substrat, hemmere og indusere for de ulike UGT- ene [37].

Genetisk polymorfisme er blitt identifisert for en rekke subgrupper av UGT [38]. Det er imidlertid gjort få studier på effekten av dette på farmakokinetikken hos mennesker.

### **Ekskresjonsinteraksjoner**

Nyrene er hovedorganet for utskillelse av legemidler og deres metabolitter fra kroppen [19]. LMI kan forekomme ved ekskresjon under tubulær sekresjon eller reabsorpsjon. Forandringer i urinens pH kan påvirke ekskresjonshastigheten av en rekke legemidler og legemiddelmetabolitter. Påvirkningen av aktive tubulære sekresjonsmekanismer kan også endre ekskresjonshastigheten i nyrene [14]. Eksempler på interaksjoner med klinisk betydning er f.eks. NSAID-metotreksat som gir økt konsentrasjon av metotreksat med risiko for beinmargsdepresjon [14]. Kalsiumkanalblokkeren verapamil konkurrerer med digitoksin om tubulær sekresjon, og kan dermed øke konsentrasjonen av digitoksin [39].

## 1.4 Interaksjonsdatabaser

Det finnes ulike dataverktøy som kan benyttes for å identifisere legemiddelinteraksjoner [40]. Nettbaserte interaksjonsdatabaser er nyttige og kan for eksempel integreres i forskrivningssystemene [41]. I Norge benyttes hovedsakelig den norske interaksjonsdatabasen, Drug Information Database (DRUID). I Sverige og Finland benyttes Swedish, Finnish Interaction X-referencing (SFINX). I Danmark har de Interaktionsdatabasen.dk.

Flere studier har benyttet DRUID til å identifisere LMI i Norge [10, 15, 41-44]. I Danmark har blant annet Interaktionsdatabasen blitt benyttet i en studie som har undersøkt legemiddelkvaliteten ved to danske sykehjem [45]. Det er både fordeler og ulemper med de ulike dataverktøyene. Noen databaser har et meget enkelt brukergrensesnitt slik som DRUID, mens andre har større fokus på dokumentasjonen av kildegrunnlaget slik som SFINX. En ulempe er at de ulike databasene kan klassifisere interaksjonsgraden forskjellig på grunn av ulik tolkning og informasjonskilder [40]. Informasjonskilder kan være kontrollerte interaksjonsstudier, kasuistikkrapporter eller in vitro informasjon noe som kan gi ulike resultater selv om samme kombinasjon undersøkes.

Nedenfor er eksempler på interaksjonsdatabaser som enten er fritt tilgjengelige eller krever betalt abonnement for å få tilgang.

### **Fritt tilgjengelige interaksjonsdatabaser**

- DRUID: [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no)
- APRIORI: [www.apotek.no](http://www.apotek.no)
- Dansk base (Lægemiddelstyrelsen): [www.Interaktionsdatabasen.dk](http://www.Interaktionsdatabasen.dk)
- Drug interaction checker: [www.drugs.com](http://www.drugs.com)
- Cyp450.no (kun CYP-interaksjoner): [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no)

### **Interaksjonsdatabaser der tilgang krever abonnement**

- Stockley's Drug Interaction
- Sfinx: [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)



Nedenfor gis en nærmere beskrivelse av DRUID og Interaksjonsdatabasen, som ble valgt som databaser for å påvise og vurdere interaksjoner i dette masterprosjektet.

## DRUID

DRUID ble introdusert i 2002 av Pfizer AS på grunn av etterspørsel etter en database som var søkbar for norske preparatnavn [46]. DRUID er en kontinuerlig oppdatert database som inkluderer legemiddelinteraksjoner for preparater registrert på det norske markedet.

Interaksjonsdatabasen kan integreres i andre datasystemer, for eksempel i journalsystemer i allmennpraksis, sykehus og apotek [47]. Interaksjonskapitlene i Norsk legemiddelhåndbok [14] og i Felleskatalogen [13] gir samme informasjon som DRUID.

Databasen bygger på dokumentasjon fra en rekke kilder. De viktigste kildene er systematiske interaksjonsstudier hos pasienter og friske forsøkspersoner, kasustikker, samt upubliserte data fra legemiddelprodusenter. Databasen har hovedfokus på farmakokinetiske interaksjoner [48]. Tabell 1.1 viser klassifiseringen av interaksjoner i DRUID.

Tabell 1.1: Klassifisering av interaksjoner i interaksjonsdatabasen DRUID

### Klassifisering av legemiddelinteraksjoner i DRUID



#### Bør ikke kombineres

Legemidlene kan unntaksvis kombineres etter grundig risiko-nyttevurdering på individuelt grunnlag.



#### Bør tas med minst 2-3 timers mellomrom

Legemidlene kan kombineres forutsatt at det går minst 2-3 timer mellom inntak av dem.



#### Ta forholdsregler

Legemidlene kan kombineres forutsatt at det tas forholdsregler.



#### Akademisk interesse

Legemidlene kan uten videre kombineres. Interaksjonen har hovedsakelig akademisk interesse, men kan unntaksvis gi kraftigere utslag hos enkeltindivider.

## Interaksjonsdatabasen

Interaksjonsdatabasen ble etablert av Danmarks Apotekerforening, Den Almindelige danske Lægeforening, Dansk Lægemiddel Information A/S og Institut for Rationel Farmakoterapi. Lægemiddelstyrelsen overtok i desember 2003 driften og vedlikeholdet av databasen [49].

Den danske interaksjonsdatabasen inneholder registrerte legemiddelsubstanser samt utvalgte naturlegemidler og sterke vitamin- og mineralpreparater. Databasen oppdateres cirka to ganger i året [49].

Databasen bygger på dokumentasjon primært fra offentlige publiserte, peer-reviewed interaksjonslitteratur (kliniske studier på mennesker og kasustikker) publisert i PubMed og Embase. Databasen omhandler både farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner. Tabell 1.2 viser klassifiseringen av legemiddelinteraksjoner etter alvorlighetsgrad. Advarslene er gradert etter et trafikklyssystem (rødt, gult og grønt).

Tabell 1.2: Klassifisering av interaksjoner i den danske interaksjonsdatabasen

### Klassifisering av legemiddelinteraksjoner i den danske interaksjonsdatabasen



**Rød:** Kombinasjonen bør unngås, se evt. klasseeffekt for alternative legemidler.



**Gul:** Kombinasjonen kan anvendes med dosejustering/endret inntagelsespunkt eller under visse forholdsregler.



**Grønn:** Kombinasjonen kan anvendes.

## 1.5 Farmakoepidemiologiske studier vedrørende interaksjoner

Farmakoepidemiologisk forskning omfatter vitenskapelige studier som belyser legemiddelbruk og -effekter i befolkningen [50].

En norsk studie viste at 66 % av sykehuspasientene hadde potensielle legemiddelinteraksjoner [15]. Et norsk masterprosjekt som undersøkte forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatriisk sengepost fra 2011 viste at nærmere 80 % av pasientene var eksponert for klinisk relevante interaksjoner. Disse pasientene fikk i gjennomsnitt påvist tre interaksjoner ved innkomst [44].

Internasjonale studier har vist at legemiddelinteraksjoner er vanlig på sykehus [51-53]. Opptil 60 % av pasientene som innlegges på sykehus kan ha en eller flere potensielle kombinasjoner av legemidler som kan forårsake interaksjoner [17, 54]. Ved utskriving vil mellom 40-70 % av pasientene ha minst en potensiell legemiddelinteraksjon [54-56]. Hos innlagte pasienter vil forskrivning av nye medisiner ytterligere øke interaksjonsrisikoen [15, 57, 58].

En internasjonal oversiktsartikkel fra 2007 anga at 17 % av alle bivirkninger hos innlagte pasienter skyldtes legemiddelinteraksjoner og minst 1 % av pasientene ville oppleve en eller annen form for bivirkning på grunn av LMI under sykehusoppholdet [59].

To studier utført ved ett akuttmottak viste at bivirkningsrisikoen økte med 5-10 % på grunn av legemiddelinteraksjoner når nye legemidler ble forskrevet [60, 61]. En studie fra to indre-medisinske avdelinger fra et finsk sykehus viste at potensielle alvorlige interaksjoner ble detektert ved 1,4 % av alle forskrivninger [62]. Farmakoepidemiologisk forskning har videre vist at negative kortsiktige effekter slik som bivirkninger og interaksjoner sammen med feilbruk, er årsak til rundt hvert tiende innleggelse i medisinsk sykehusavdeling [63], samt er medvirkende årsak til hvert sjettede dødsfall [4].

Siden det foreligger begrenset epidemiologiske data vedrørende forekomst av LMI på norske sykehus var det plass med en slik studie. Tidligere studier har vist at ulike internett-baserte interaksjonsdatabaser kan benyttes til å identifisere og kartlegge forekomsten av potensielle LMI [15, 44]. Interaksjonsdatabasene kan også være til god hjelp for oppfølging av pasienter hvor man samtidig ser på de kliniske konsekvensene av en legemiddelinteraksjon [64]. Dette kan bidra til å forebygge ugunstige legemiddelinteraksjoner [41, 47].

## 2 Hensikt

Den overordnende hensikten med denne masteroppgaven var å studere forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved fire medisinske sengeposter ved Drammen Sykehus både ved innkomst, opphold og utskrivning ved bruk av elektroniske interaksjonsdatabaser. Videre var det ønskelig å foreta en sammenlikning av identifiserte interaksjoner i DRUID og Interaktionsdatabasen.

# 3 Materiale og metode

## 3.1 Studiedesign

Studien ble gjennomført som en deskriptiv farmakoepidemiologisk studie ved Sykehuset Drammen. Informasjon ble innhentet retrospektivt ved manuell gjennomgang av journalopplysninger.

### 3.1.1 Studiepopulasjon

Journalopplysningene til prosjektet ble hentet fra pasienter innlagt ved fire ulike medisinske sengeposter ved Drammen Sykehus i perioden 01.11.2010- t.o.m. 30.11.2010. De fire sengepostene var, - Medisin 1- (Hjerte), Medisin 2 – (Lunge), Medisin 3 - (Blod og infeksjoner) og Medisin 4 – (Nyre, hormon og fordøyelse). Pasientene ble inkludert dersom de benyttet mer enn ett fast legemiddel ved innkomst eller under opphold. Eventuelle behovsmedisiner ble ikke undersøkt. Pasienter med eventuelle reinnleggelser i løpet av datainnsamlingsperioden ble inkludert i studien flere ganger. Det ble i så fall gjort en separat interaksjonsanalyse ved hver innleggelse.

### 3.1.2 Etikk og personvern

Personvernombudet ved Vestre Viken HF (VV HF) vurderte og godkjente prosjektet som et internt kvalitetssikringsprosjekt ved Drammen Sykehus (Appendiks 1+2). Personvernombudet vurderte at det på grunn av anonymiserte data ikke var behov for å søke regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Alle persondata ble anonymisert av farmasøyter ved Avdeling for rådgivning og tjenester, Sykehusapoteket Drammen i forkant av studien. Farmasøytene har tilgang til pasientjournaler i forbindelse med interne revisjoner og kvalitetssikringsarbeid etter avtale med, og på oppdrag fra, medisinsk fagsjef i VV HF.

### **3.1.3 Identifisering av potensielle legemiddelinteraksjoner**

Studenten fikk anonymiserte legemiddelopplysninger ved innkomst, under opphold og ved utskrivning. Opplysningene var samlet inn retrospektivt av farmasøytene for perioden november 2010 for innlagte pasienter ved de fire aktuelle sengepostene. Sengepostene blir omtalt anonymt i tilfeldig rekkefølge i resultatdelen av oppgaven med bokstavkodene A, B, C og D av formelle forhold knyttet til studietillatelsen fra Drammen Sykehus.

Alle relevante opplysninger fra legemiddelkurvene ble registrert i Excel av farmasøytene. Studenten lagde deretter sin egen database i Excel for registrering av data. Alle faste legemidler som var påtegnet legemiddelkurvene til de inkluderte pasientene ble systematisk undersøkt med tanke på mulige interaksjoner ved hjelp av elektroniske søk i DRUID og Interaktionsdatabasen. Valg av databasene til studien ble gjort etter en innledende prøveperiode.

Forekomst av en potensiell legemiddelinteraksjon ble definert som et positivt funn i minst en av databasene. Legemidlene ble primært vurdert med henblikk på antall identifiserte potensielle LMI og alvorlighetsgrad ved innkomst, opphold og ved utskrivning.

## **3.2 Målevariable**

### **3.2.1 Pasientkarakteristika**

Informasjon om pasientens alder, kjønn og legemiddelbruk ved innkomst, under opphold og ved utskrivning ble registrert og presentert i en oversikt over pasientkarakteristika både totalt og for de ulike sengepostene. Videre ble det gjort en sammenlikning av antall faste legemidler ved innkomst for personer over og under 70 år.

### **3.2.2 Interaksjonsprevalens**

Interaksjonsprevalensen ble beregnet totalt og for de ulike sengepostene på to ulike måter, i) som andel av forskrivninger som genererte til en LMI ved innkomst og ii) som andel pasienter med en eller flere LMI under innkomst, opphold og ved utskrivning.

### 3.2.3 Alvorlighetsgrad av påviste interaksjoner

Antall interaksjoner av alle alvorlighetsgrader ble registrert i tråd med klassifiseringen i de anvendte interaksjonsdatabasene (se pkt.1.4). De ulike kategoriene av interaksjoner i de to databasene ble likestilt, dvs. rødt symbol="bør unngås", gult symbol="ta forholdsregler" og grønt symbol="akademisk interesse". Interaksjoner merket med "tas med 2-3 timers mellomrom" i DRUID ble inkludert i gruppen "ta forholdsregler".

I de tilfellene der interaksjoner ble gitt ulik gradering i de to databasene, ble den høyeste klassifikasjonen gjeldende.

Det ble foretatt en sammenlikning av identifiserte interaksjoner i DRUID og/eller Interaktionsdatabasen. Videre ble det sett på fordelingen av antall pasienter med minst en potensiell interaksjon av typen "bør unngås" og "ta forholdsregler".

Alle legemiddelkombinasjoner som forårsaket en interaksjon klassifisert med alvorlighetsgrad "bør unngås" og "ta forholdsregler" i DRUID og /eller Interaktionsdatabasen ble registrert i Appendix 3.

De identifiserte interaksjonene ble, i tillegg til alvorlighetsgrad, også klassifisert som henholdsvis farmakokinetiske og farmakodynamiske avhengig av underliggende interaksjonsmekanismer.

### 3.2.4 Legemidler hyppigst involvert i interaksjoner

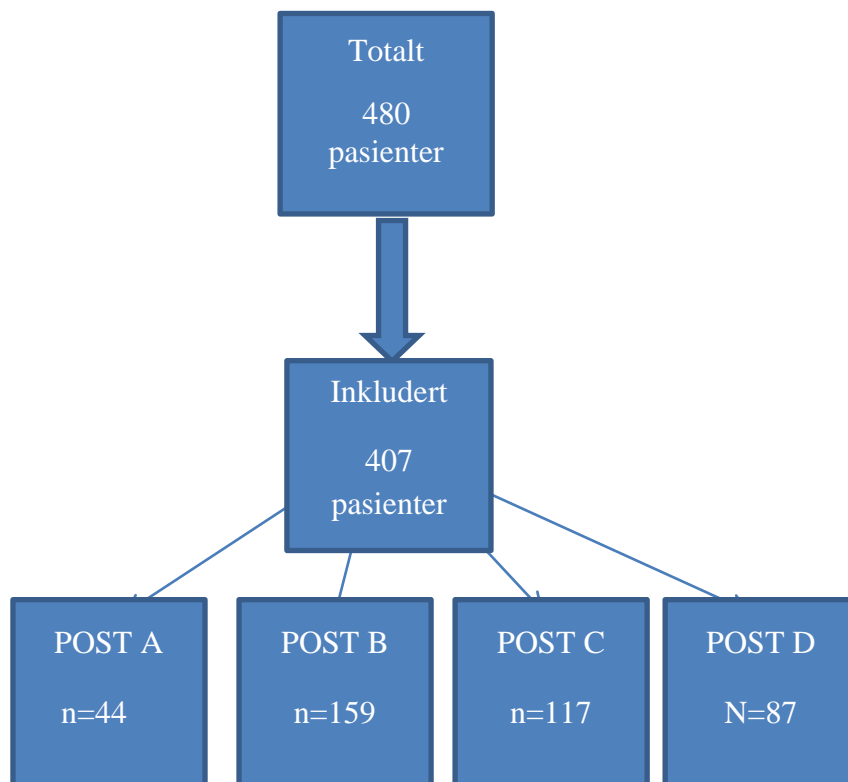
Det ble laget en liste over de ti mest frekvente legemidlene som var involvert i interaksjoner. Videre ble det sett på hvilke fem legemiddelkombinasjoner som oftest var involvert i en LMI.

## 3.3 Statistiske analyser

Statiske analyser ble utført i Excel. Student's T-test ble brukt for å foreta en sammenlikning av gjennomsnittsalder, antall faste legemidler og legemiddelinteraksjoner mellom kvinner og menn. Videre ble lineær regresjon brukt for å undersøke assosiasjon mellom alder og antall faste legemidler samt antall faste legemidler og antall legemiddelinteraksjoner. Assosiasjonen mellom kategoriske variabler ble analysert med khikvadrattest. P- verdi  $<0,05$  ble vurdert som statistisk signifikant. Deskriptiv statistikk ble presentert med gjennomsnitt og konfidensintervall.

## 4 Resultater

Totalt 480 pasienter ble innlagt på medisinsk avdeling i november 2010. Av disse benyttet 407 pasienter mer enn ett fast legemiddel ved innkomst eller under opphold. Figur 4.1 viser fordelingen av antall pasienter inkludert i studien fordelt på de ulike medisinske sengepostene (omtalt i anonymisert form A-D).



Figur 4.1 Antall pasienter som retrospektivt ble registrert og analysert i studieperioden ved de ulike sengepostene.



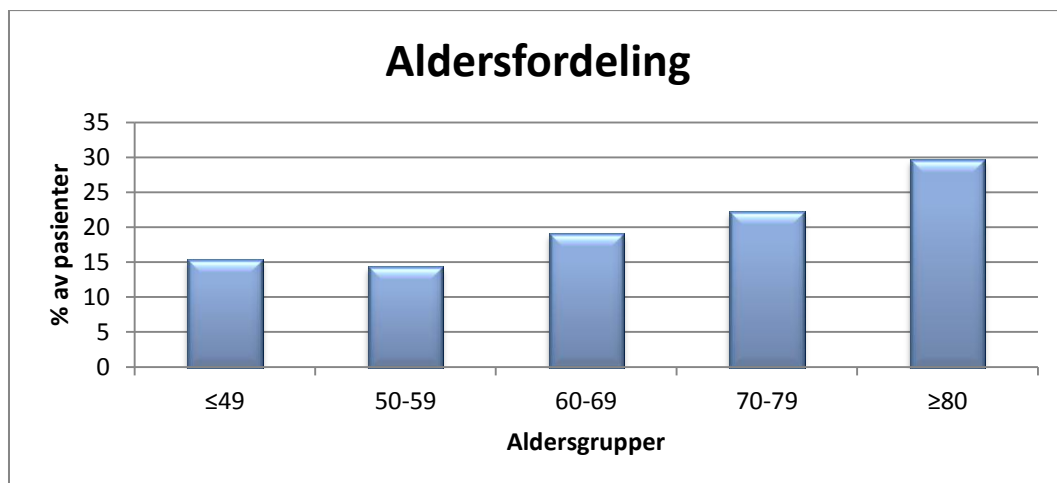
## 4.1 Pasientkarakteristika

I tabell 4.1 presenteres en oversikt over karakteristika knyttet til pasientene som ble inkludert i studien både totalt og fordelt på de ulike sengepostene. Av totalt 407 inkluderte pasienter var det 184 kvinner (45,2 %) og 223 menn (54,8 %).

Tabell 4.1. Demografiske data for studiepopulasjonen basert på opplysninger ved innleggelse. Informasjon er hentet fra legemiddelkurvene til pasientene i utvalget.

Pasientkarakteristika	TOTALT	POST A	POST B	POST C	POST D
Totalt antall pasienter	407	44	159	117	87
Kjønn-(antall pasienter, %)					
Kvinner	184 (45,2)	21(47,7)	52 (32,7)	57 (48,7)	54 (62,1)
Menn	223 (54,8)	23 (52,3)	107 (67,3)	60 (51,3)	33 (37,9)
Gjennomsnittsalder, år (95 % konfidensintervall (KI))					
Kvinner	69,4 (67,0-71,8)	67,4 (56,6-75,2)	69,7 (65,8-73,6)	70,8 (67,1-74,5)	68,1 (62,5-73,7)
Menn	65,9 (63,6-68,2)	57,4 (47,6-67,2)	65,8 (62,8-68,8)	69,9 (65,8-74,0)	64,8 (60,8-75,1)
Gjennomsnittlig antall legemidler ved inntak 95 % konfidensintervall (KI))					
Kvinner	5,3 (4,7-5,9)	5,4 (3-7,8)	4,7 (3,8-5,6)	7,0 (5,9-8,1)	4,0 (3,0-5,0)
Menn	5,2 (4,7-5,7)	3,7 (1,9-5,5)	5,3 (4,7-5,9)	6,2 (5,0-7,4)	4,0 (2,8-5,2)

Gjennomsnittsalderen for de inkluderte pasientene var 67,6 år. For alle sengepostene totalt var alderen hos kvinner signifikant høyere enn hos menn (gjennomsnitt 69,4 vs. 65,9 år,  $p=0,04$ ). Aldersspredningen i studiepopulasjonen var fra 18 – 97 år. Den største gruppen pasienter i utvalget var 80 år og eldre (29,5 %). Aldersgruppene 70 år og eldre utgjorde tilsammen 51,6 % av utvalget. Figur 4.2 viser aldersfordelingen i prosent av antall inkluderte pasienter.



Figur 4.2 Aldersfordelingen blant de inkluderte pasientene (n=407)

Figur 4.3 viser frekvensfordelingen av antall pasienter med ulike antall faste legemidler ved innkomst. Ved innkomst brukte de 407 pasientene totalt 2140 faste legemidler. Dette utgjorde i gjennomsnitt 5,2 legemidler per pasient. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kvinner og menn med tanke på antall faste legemidler per pasient ved innkomst ( $p=0,64$ ).

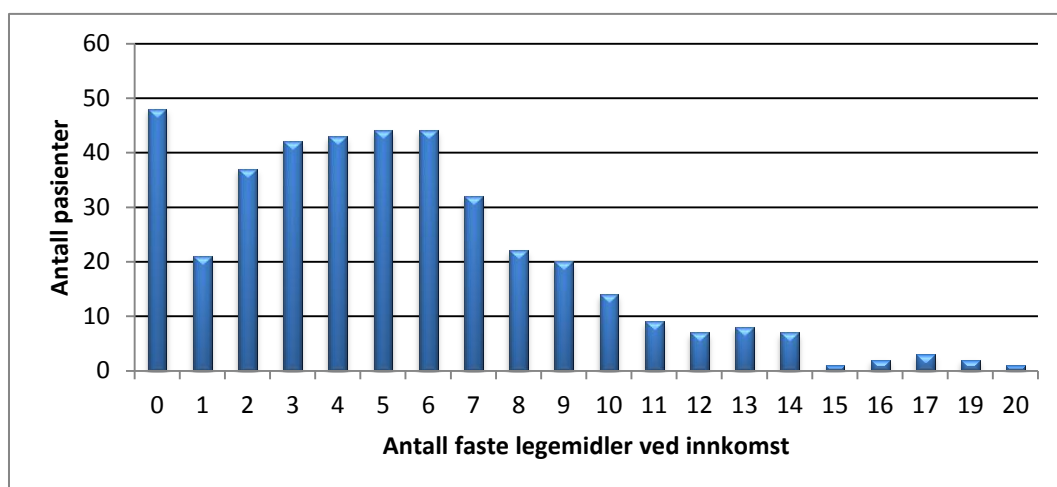
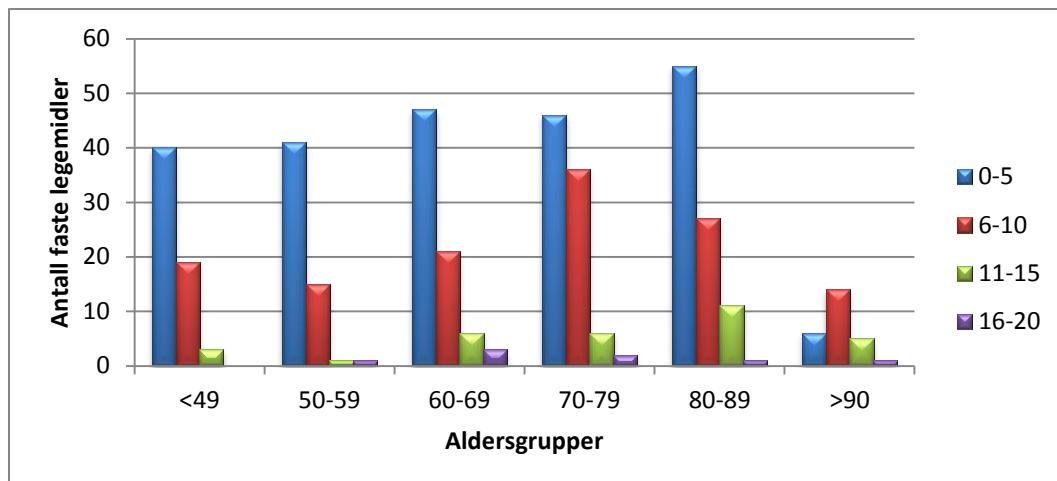


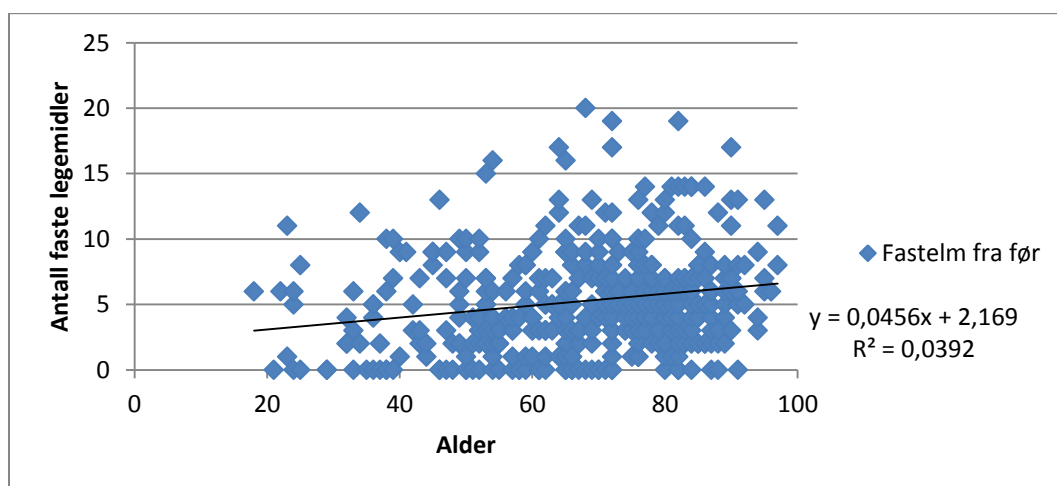
Fig 4.3 Fordelingen av antall pasienter med antall faste legemidler ved innkomst (n=407)

Figur 4.4 viser antall faste legemidler ved inntak fordelt på aldersgrupper. Pasienter over 70 år brukte signifikant flere faste legemidler ved inntak enn de under 70 år ( $p < 0,001$ ).



Figur 4.4 Faste legemidler ved inntak fordelt på aldersgrupper

Sammenhengen mellom antall faste legemidler ved inntak og alder er vist i figur 4.5. Regresjonsanalysen gav en signifikant lineær sammenheng mellom alder og antall faste legemidler ved inntak ( $p < 0,001$ ).



Figur 4.5. Sammenheng mellom antall faste legemidler og alder (stigningstall for lineær korrelasjonsanalyse signifikant forskjellig fra null  $p < 0,001$ ).

## 4.2 Interaksjonsprevalens

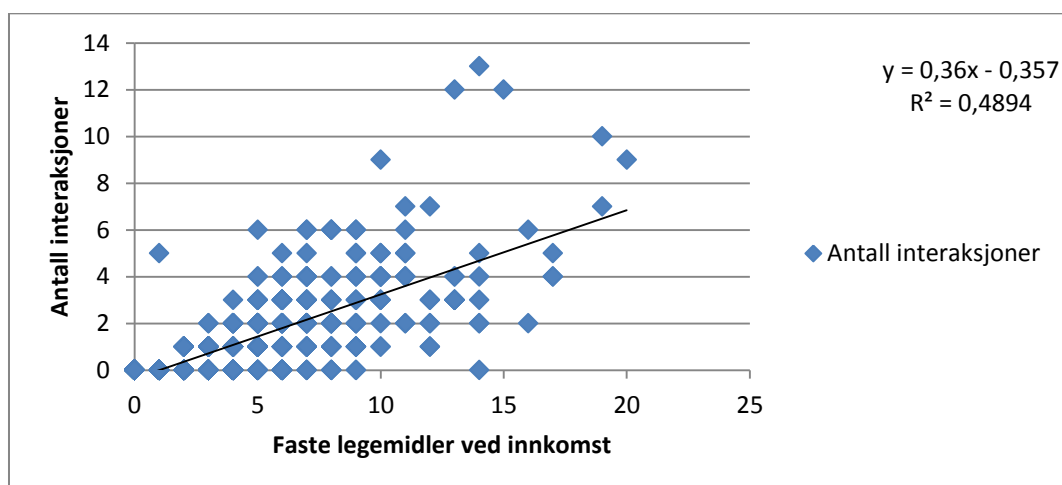
### 4.2.1 Interaksjonsprevalens ved inntak

Ved inntak ble det identifisert 625 potensielle LMI hos 234 pasienter (57,5 % av pasientene). Tabell 4.2 viser prevalensen av antall potensielle interaksjoner i forhold til antall faste legemidler ved inntak. Ved inntak ble det registrert et totalforbruk på 2140 faste legemidler som genererte til 625 potensielle LMI. Andelen forskrevne legemidler som genererte til potensielle LMI varierte fra 21,4 % til 34,2 % mellom de ulike sengepostene.

Tabell 4.2 Forholdet mellom faste legemidler og antall potensielle LMI ved inntak, oppgitt i prosent (%).

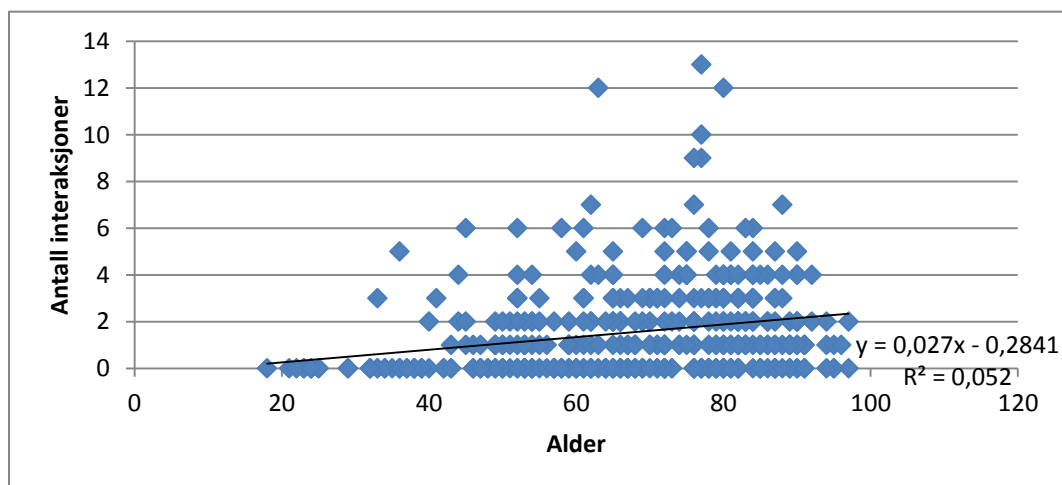
	Faste legemidler ved inntak	Antall potensielle LMI	%
TOTALT	2140	625	29,2
POST A	205	62	30,7
POST B	813	278	34,2
POST C	771	210	27,2
POST D	351	75	21,4

Figur 4.6 viser sammenhengen mellom antall faste legemidler og antall potensielle interaksjoner hos pasienter ved innkomst (n=407). Det ble påvist en signifikant korrelasjon mellom antall faste legemidler og antall legemiddelinteraksjoner ( $p < 0,001$ ). Pasienter med en eller flere potensielle interaksjoner (n=234) brukte i gjennomsnitt 7,3 faste legemidler ved innkomst. Pasienter der det ikke ble påvist potensielle interaksjoner (n=173) brukte i gjennomsnitt 2,5 faste legemidler.



Figur 4.6. Lineær korrelasjon mellom antall faste legemidler og antall potensielle legemiddelinteraksjoner hos pasienter ved innkomst (n=407). (Stigningstall for lineær korrelasjonsanalyse signifikant forskjellig fra null,  $p < 0,001$ ).

Figur 4.7 viser forholdet mellom alder og antall potensielle interaksjoner ved innkomst. Det ble påvist en signifikant sammenheng mellom alder og antall interaksjoner ( $p < 0,001$ ).



Figur 4.7. Korrelasjonsanalyse mellom alder og antall potensielle legemiddelinteraksjoner ( $p < 0,001$ ).

## 4.2.2 Endring i interaksjonsprevalens gjennom sykehusoppholdet

Totalt ble 2082 potensielle legemiddelinteraksjoner uavhengig av alvorlighetsgrad identifisert i hele prosjektet, hvorav 625 (30 % av alle interaksjoner) ble påvist ved innkomst, 756 (36 %) under opphold og 701 (34 %) ved utskrivning. Gjennomsnittlig antall potensielle LMI per pasient var følgelig 1,5 ved innkomst, 1,9 under opphold og 1,7 ved utskrivning.

Tabell 4.3 viser prevalensen av antall pasienter identifisert  $\geq 1$  LMI både totalt og ved de ulike postene sekvensielt gjennom sykehusoppholdet. Over 60 % av pasientene ble identifisert med minst en potensiell LMI under opphold. I gjennomsnitt hadde disse pasientene i underkant av tre interaksjoner.

Tabell 4.3. Prevalensen av potensielle legemiddelinteraksjoner ved innkomst, opphold og utskrivning. Prosent (%) angir andelen av pasienter med  $\geq 1$  LMI i forhold til Totalt n=407, POST A n=44, POST B n=159, POST C n=117, POST D n=87.

	Innkunst		Opphold		Utskrivning	
	Pasienter med LMI (%)	Antall LMI (per pasient)	Pasienter med LMI (%)	Antall LMI (Per pasient)	Pasienter med LMI (%)	Antall LMI (per pasient)
<b>TOTALT</b>	234 (57,5)	625 (2,7)	262 (64,4)	756 (2,9)	256 (62,9)	701 (2,7)
<b>POST A</b>	19 (43,2)	62 (3,3)	23 (52,2)	77 (3,4)	20 (45,5)	64 (3,2)
<b>POST B</b>	102 (64,1)	278 (2,7)	116 (73)	335 (2,9)	116 (73)	324 (2,8)
<b>POST C</b>	77 (65,8)	210 (2,7)	81 (69,2)	242 (2,9)	79 (67,5)	219 (2,7)
<b>POST D</b>	36 (41,4)	75 (2,1)	42 (48,3)	102 (2,4)	41 (47,1)	94 (2,3)

Andelen pasienter med minst en potensiell interaksjon totalt for alle avdelingene økte relativt sett signifikant med 12 % fra innkomst til under sykehusopphold ( $p=0,03$ ). Fra opphold til utskrivning gikk andelen pasienter med minst en potensiell interaksjon relativt sett ned med 2,3 % ( $p=0,2$ ).

Prevalens økningen under sykehusoppholdet skyldes at 179 nye potensielle legemiddelinteraksjoner ble identifisert, mens 48 potensielle LMI fra innkomst ble eliminert.

Ved utskrivning vedvarte 128 av de nye legemiddelinteraksjonene. Følgelig ble 51 nye potensielle LMI identifisert kun under sykehusoppholdet.

## 4.3 Interaksjoner inndelt etter alvorlighetsgrad

### 4.3.1 Alvorlighetsgrad i DRUID og Interaktionsdatabasen

Tabell 4.4 viser fordelingen av potensielle interaksjoner i forhold til alvorlighetsgraden i henholdsvis DRUID (D), Interaktionsdatabasen (I) og totalt i minst en av databasene (D/I) ved innkommst, opphold og utskrivning.

Tabell 4.4 Fordelingen av antall interaksjoner med de ulike alvorlighetsgradene detektert i DRUID (D)- og Interaktionsdatabasen (I) og totalt i minst en av databasene (D/I) ved innkommst, opphold og utskrivning.

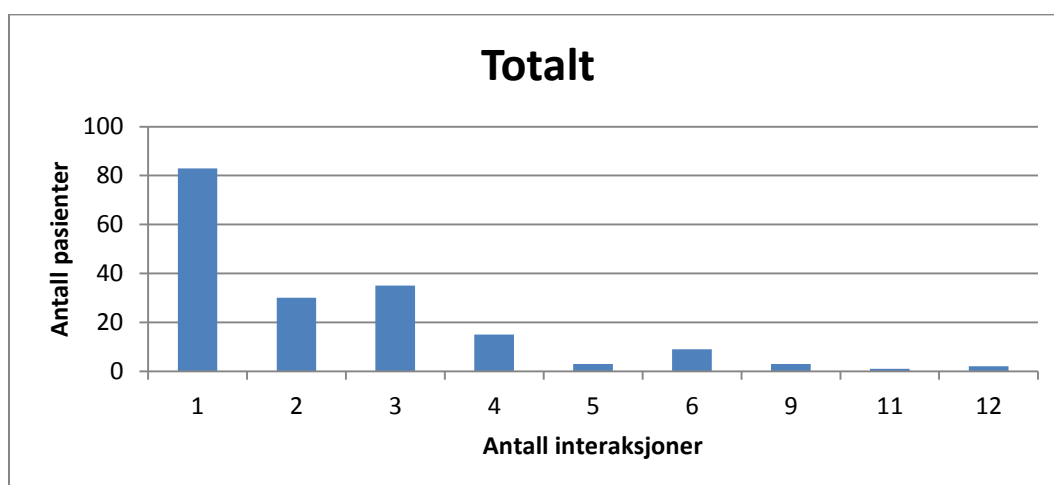
Alvorlighetsgrad	Innkommst			Opphold			Utskrivning		
	D	I	D/I	D	I	D/I	D	I	D/I
Bør unngås	9	0	9	13	0	13	10	0	10
Ta forholdsregler <sup>1</sup>	339	260	435	414	335	531	379	304	484
Akademisk interesse	120	116	229	137	144	272	132	136	259
Totalt	468	376	-	564	479	-	521	440	-

Antall interaksjoner med alvorlighetsgrad ”bør unngås” økte relativt sett med 44 % fra innkommst til under opphold, men ble ved utskrivning redusert til tilsvarende antall som ved innkommst. Interaksjoner med alvorlighetsgrad ”ta forholdsregler” økte relativt sett fra innkommst til opphold og utskrivning med henholdsvis 22 % og 11 %.

<sup>1</sup> Interaksjonskategoriene ”Ta forholdsregler” og ”Bør tas med minst 2-3 timers mellomrom” er slått sammen i DRUID

En sammenlikning av de identifiserte interaksjonene uavhengig av alvorlighetsgrad viser at DRUID (n=468 ved innkomst) påviser flere interaksjoner enn Interaksjonsdatabasen (n=376 ved innkomst). Totalt 219 interaksjoner ble påvist i begge analyseverktøyene ved innkomst. DRUID klassifiserte f.eks. ni av interaksjonene ved innkomst med alvorlighetsgrad “bør unngås”, mens Interaksjonsdatabasen kun klassifiserte fire av disse i kategorien “ta forholdsregler”. Alvorlighetsgradene “bør unngås” og “ta forholdsregler” utgjorde over 70 % av det totale antall interaksjoner som ble påvist. Av de 339 interaksjonene klassifisert som “ta forholdsregler” i DRUID, ble ca. halvparten identifisert med samme alvorlighetsgrad i Interaksjonsdatabasen. Interaksjonsdatabasen påviste 96 potensielle LMI med alvorlighetsgraden “ta forholdsregler” som ikke ble påvist i DRUID.

Figur 4.8 viser fordelingen av antall pasienter med minst en potensiell interaksjon av typen “bør unngås” og “ta forholdsregler” i DRUID og/ eller Interaksjonsdatabasen ved innkomst. Totalt 198 (49 %) pasienter ble identifisert med en slik interaksjon ved innkomst og 224 (55 %) pasienter under opphold.

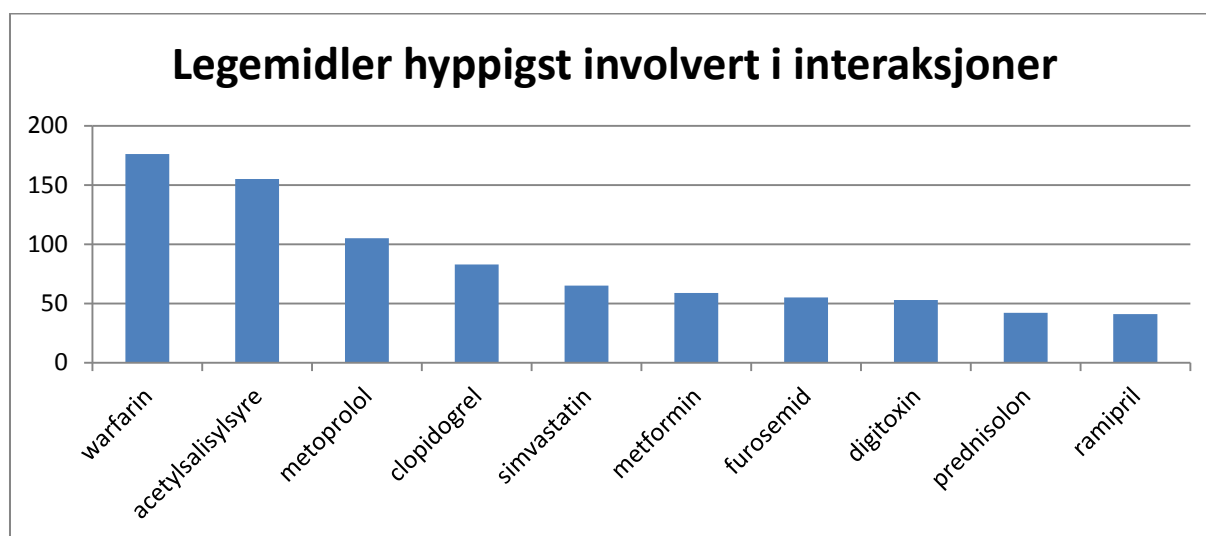


Figur 4.8 Fordelingen av antall pasienter med potensielle interaksjoner av typen “bør unngås” og “ta forholdsregler” identifisert i DRUID og/eller Interaksjonsdatabasen ved innkomst.



## 4.4 Legemidler hyppigst involvert i interaksjoner

Totalt 134 ulike legemidler var involvert i de potensielle interaksjonene som ble påvist i studien. Ved innkomst var 5,6 % av de forskrevne legemidlene involvert i en eller flere interaksjoner. Figur 4.9 presenterer en oversikt over de ti legemidlene som var oftest involvert i interaksjoner, hvorav åtte var kardiovaskulære legemidler. Totalt var disse ti virkestoffene involvert i over 50 % av alle detekterte interaksjoner.



Figur 4.9. De 10 mest frekvente involverte enkeltlegemidlene blant de påviste interaksjonene.

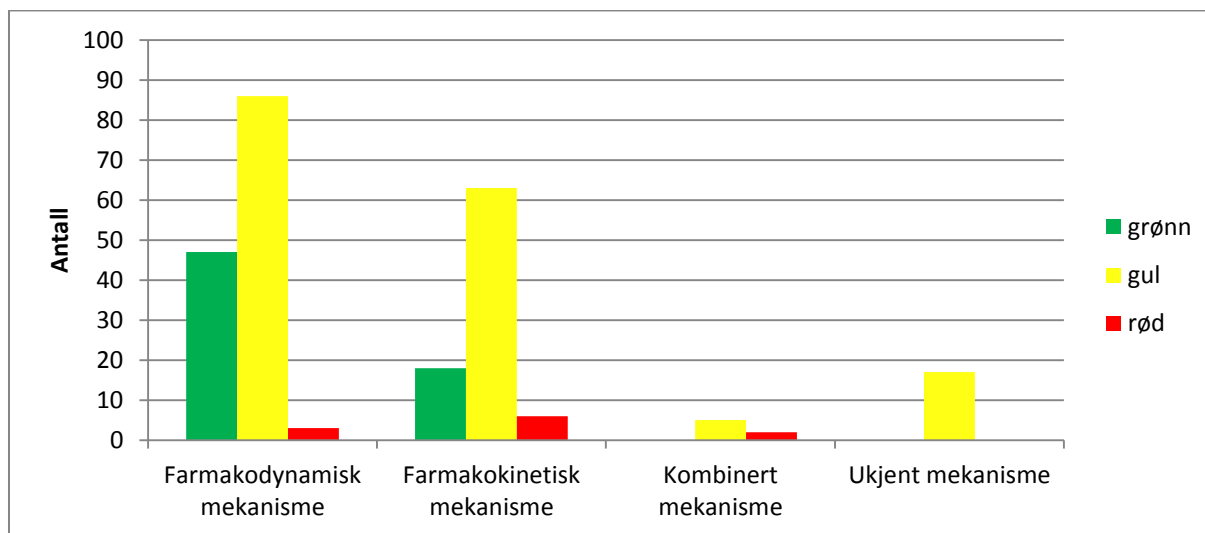
Tabell 4.5 viser de fem legemiddelkombinasjonene som oftest forårsaket en interaksjon. Legemiddelkombinasjonen acetylsalisylsyre-klopidogrel ble hyppigst påvist som interaksjon. Denne interaksjonen ble kun identifisert i Interaktionsdatabasen med alvorlighetsgrad “akademisk interesse”. Warfarin og ciprofloksacin var de legemidlene som hyppigst var involvert i nye potensiell interaksjoner under sykehusoppholdet.

Orale antikoagulantia, metoprolol og digitoxin var involvert i flest interaksjoner av typen “ta forholdsregler”. I Appendiks 3 presenteres en komplett liste over legemiddelkombinasjoner av typen “bør unngås” eller “ta forholdsregler”.

Tabell 4.5 Enkeltinteraksjonene som ble påvist flest ganger.

Legemiddelkombinasjon	Antall
acetylsalisylsyre-klopidogrel	47
simvastatin-warfarin	30
atorvastatin-klopidogrel	25
digitoxin-metoprolol	17
acetylsalisylsyre-warfarin	15

Figur 4.10 viser fordelingen av interaksjoner etter interaksjonsmekanisme og alvorlighetsgrad. Av de totalt 247 ulike legemiddelkombinasjonene som forårsaket interaksjoner hadde 137 (55 %) en underliggende farmakodynamisk mekanisme, mens 87 (36 %) hadde en underliggende farmakokinetisk mekanisme, seks (2 %) hadde en kombinert mekanisme og for 17 (7 %) var mekanismen ukjent. I DRUID og Interaksjonsdatabasen var henholdsvis 59 % og 42 % av en farmakodynamisk art. Interaksjonsdatabasen påviste flere farmakokinetiske interaksjoner (47 %) i forhold til DRUID (31 %).



Figur 4.10. Fordelingen av de 247 interaksjonene etter interaksjonsmekanisme og alvorlighetsgrad. (Grønn= Akademisk interesse, Gul=Ta forholdsregler, Rød=Bør unngås)

## 5 Diskusjon

Ved innkomst ble 234 pasienter (58 %) identifisert med en eller flere potensielle legemiddelinteraksjoner. Videre var 64 % av pasientpopulasjonen eksponert for minst en potensiell LMI under opphold. Disse resultatene samsvarer godt med tidligere studier som har undersøkt forekomst av interaksjoner på sykehus [15, 41, 44, 65]. Blix og medarbeidere (2008) fant at 66 % av sykehuspasientene under sykehusoppholdet ved reumatisk og indremedisinsk avdeling hadde potensielle interaksjoner identifisert ved hjelp av DRUID [15]. Tilsvarende resultater fra internasjonale studier som ved hjelp av andre interaksjonsdatabaser har påvist en interaksjonsprevalens på 30-70 % ved innkomst [15, 17, 44].

Tidligere studier har vist en økning i interaksjonsprevalens mellom innkomst og utskrivelse [17, 54, 66]. Tilsvarende ble det i denne studien observert at gjennomsnittlig antall potensielle legemiddelinteraksjoner per pasient ved innkomst var 1,5, sammenliknet med 1,9 under opphold og 1,7 ved utskrivning. Antall påviste interaksjoner per pasient i denne studien er for øvrig i overensstemmelse med to internasjonale studier fra medisinske avdelinger hvor det ble rapportert om henholdsvis 1,5 og 1,4 interaksjoner per pasient ved innkomst og 1,7 og 1,8 interaksjoner per pasient ved utskrivning [17, 66].

Interaksjoner av graden “bør unngås” og “ta forholdsregler” representerer til sammen de som kan betraktes som klinisk relevante interaksjoner. Denne typen interaksjoner ble samlet sett påvist hos 49 % og 55 % av pasientpopulasjonen ved henholdsvis innkomst og under opphold. Dette er i tråd med tall fra et norsk masterprosjekt på en akuttgeriatriisk sengepost fra 2011, der forekomsten av graden “bør unngås” og “ta forholdsregler” ble påvist hos om lag 50 % av pasientene ved innkomst [44].

Interaksjoner av typen “bør unngås” og “ta forholdsregler” i denne studien utgjorde nærmere 70 % av det totale antall potensielle interaksjoner identifisert ved innkomst, under opphold og ved utskrivning. Resultater fra tidligere studier har vist at interaksjoner klassifisert med de høyeste alvorlighetsgradene forekommer mellom 50-70 % av tilfellene [15, 44, 58]. Ved Drammen Sykehus ble det i den aktuelle studieperioden observert en relativ stor økning i forekomst av “bør unngås”-interaksjoner under opphold i forhold til innkomst, men denne forekomsten var redusert igjen ved utskrivning. Resultatene i denne studien illustrerer at en stor del av de innlagte pasientene på medisinsk avdeling er eksponert for potensielle interaksjoner med en høy alvorlighetsgrad. Disse observasjonene kan dermed tyde på at

rutinene ved sykehuset for å fange opp potensielt alvorlige interaksjoner i forbindelse med temporær legemiddelbehandling under sykehusopphold bør forbedres. Med 172 ulike legemiddelkombinasjoner med alvorlighetsgrad “bør unngås” eller “ta forholdsregler” som påvist i denne studien og med introduksjon av stadig nye medikamenter under opphold, kreves det gode kunnskaper om interaksjonshåndtering og god klinisk vurderingsevne. En interaksjonsdatabase kan være et godt hjelpemiddel til å identifisere potensielle legemiddelinteraksjoner i den kliniske hverdagen, men for å håndtere slike interaksjoner kreves det nøye individuelle vurderinger.

I likhet med tidligere studier ble det funnet at flertallet av interaksjonene med alvorlighetsgraden “ta forholdsregler” skyldtes orale antikoagulantia og digitoxin [67]. Åtte av de ti mest frekvente legemidlene som førte til en potensiell legemiddelinteraksjon var av gruppen kardiovaskulære legemidler slik som acetylsalisylsyre, warfarin, klopido­grel, digitoxin, metoprolol, simvastatin, furosemid og ramipril. Totalt var disse ti virkestoffene involvert i over 50 % av alle detekterte interaksjoner. Disse legemidlene representerer legemidler som forskrives til og brukes av en stor del av befolkningen. Dette betyr at generelle forebyggende medikamenter som brukes av befolkningen utgjør en stor andel av legemiddelinteraksjonene og resultatene kan derfor være generaliserbare for pasienter utenfor sykehus. Årsaken til at de respektive legemidlene ble identifisert i så stor grad kan skyldes valget av de inkluderte sengepostene som har ansvaret for diagnostikk og behandling av pasienter innenfor fagområdene; hjertesykdommer, lungesykdommer, infeksjonssykdommer, nyresykdommer, blodsykdommer, fordøyelsessykdommer og hormonsykdommer.

I denne studien ble det videre registrert en rekke interagerende medikamenter med smalt terapeutisk område, slik som warfarin, amiodaron, teofyllin, digitoxin og ciklosporin. Hensynet til slike interaksjoner er spesielt viktig da dette kan føre til bivirkninger og toksiske effekter eller terapivikt som resultat [13]. Det er viktig at slike interaksjoner raskt fanges opp og vurderes systematisk med tanke på nytte/risiko forholdet. Dette illustrer igjen nødvendigheten med å ha en interaksjonsdatabase (f.eks. DRUID) koblet opp mot sykehusets journal- og forskrivningssystem. Ved Drammen Sykehus bør man i større grad benytte farmasøytisk kompetanse integrert i tverrfaglig team med leger og sykepleiere for å fange opp og evaluere/håndtere potensielle legemiddelinteraksjoner. Slike kliniske relevante interaksjoner kan i stor grad håndteres på et sykehus med tiltak som dosejustering, bytte legemiddel, serumkonsentrasjonsmåling av de aktuelle virkestoffene, hyppigere kontroller av eller en grundigere klinisk oppfølging [14].

Legemidlet Marevan® (warfarin) var involvert i flest interaksjoner. I mange tilfeller ble det påvist farmakodynamiske interaksjoner med økt blødningsrisiko som ikke fanges opp ved INR-monitorering. Dette gjaldt interagerende legemidler som hemmer blodplateaggregering, i form av nedsatt produksjon av prostaglandiner slik som NSAIDs og acetylsalisylsyre. Disse interaksjonene representerer en problemstilling som er utfordrende å håndtere i praksis, og det vil være ønskelig at aktuelle fagmiljøer definerer særegne øvre grenseverdier for INR når warfarin kombineres med blodplatehemmende legemidler.

Det ble observert en signifikant korrelasjon mellom antall forskrevne legemidler og antall legemiddelinteraksjoner hos pasientene ved innkomst, som er i overensstemmelse med tidligere studier [17, 68, 69]. Det ble videre påvist en signifikant korrelasjon mellom alder og antall legemiddelinteraksjoner. Dette er ikke overraskende, siden legemiddelbruken øker med alderen. For å begrense risikoen for alvorlig legemiddelinteraksjoner hos eldre, er det derfor viktig med kritiske gjennomganger av behandlingsindikasjoner for å begrense graden av polyfarmasi. En norsk studie konkluderer med at systematiske legemiddelgjennomganger på sykehus av klinisk farmasøyt kan bidra til å redusere andelen klinisk relevante interaksjoner og andre legemiddelrelaterte problemer [10].

Valg av databaser til denne studien ble gjort etter en innledende prøveperiode med ulike interaksjonsdatabaser. Det var i utgangspunktet ønskelig å benytte DRUID og den svensk-finske interaksjonsdatabasen SFINX. Siden sistnevnte ble sperret for norske IP-adresser i mars 2011, falt valget på Interaktionsdatabasen som et supplement til DRUID. Det var i utgangspunktet ønskelig å ha en skandinavisk interaksjonsdatabase til å sammenlikne resultatene med.

DRUID påviste flere interaksjoner enn Interaktionsdatabasen med henholdsvis 75 % og 60 % av det totale interaksjonsgrunnlaget. Interaksjonsdatabasene klassifiserte imidlertid flere av interaksjonene påvist i begge databaser med ulik alvorlighetsgrad. I DRUID ble f.eks. 13 interaksjoner identifisert med alvorlighetsgrad “bør unngås”, mens Interaktionsdatabasen fant ingen interaksjoner med denne alvorlighetsgraden. De samme interaksjonsparene ble i flere andre tilfeller klassifisert ulikt i de to databasene. Dette kan skyldes at de ulike databasene kan klassifisere interaksjonsgraden forskjellig på grunn av ulik tolkning og bruk av informasjonskilder. Siden informasjonen varierer mellom ulike interaksjonsdatabaser kan det være hensiktsmessig å sjekke flere enn en kilde. Allikevel kan ikke en eller flere enkelt kilder

eller automatiserte systemer erstatte fagkunnskap og egen vurdering av interaksjonspotensiale og mulige konsekvenser [40].

Fordelen med DRUID er at søkeprosessen er mye enklere enn Interaktionsdatabasen, men samtidig er informasjonen i DRUID mer begrenset enn det som står i Interaktionsdatabasen. Blant annet mangler DRUID informasjon om hvordan påviste interaksjoner kan håndteres. I DRUID stammer dokumentasjonen fra studier publisert i PubMed. En svakhet med dette er at man må lese gjennom flere artikler for å finne mer informasjon samt at det er få av artiklene som er i fulltekst. Ingen av databasene viser hvilken dokumentasjon som er grunnlaget for klassifisering av den enkelte legemiddelinteraksjon. Interaktionsdatabasen gir mer informasjon om interaksjonsmekanismer enn DRUID. En utfordring for en norsk bruker er imidlertid at Interaktionsdatabasen kun gjenkjenner preparatnavn og virkestoffnavn på dansk, noe som vil kreve merarbeid ved identifiseringen av potensielle legemiddelinteraksjoner.

Potensielle interaksjoner identifisert ved hjelp av interaksjonsdatabaser vil alltid være større enn ved klinisk vurdering. I studien til Blix og medarbeidere (2008) ble det rapportert at kun 9 % av de 66 % av pasientene som ble identifisert med en potensiell interaksjoner ved hjelp av DRUID, hadde en klinisk relevant interaksjon. Det er likevel viktig å ta hensyn til alle potensielle interaksjoner da individuelle forhold kan ha stor betydning for den reelle interaksjonsrisiko av en og samme interaksjoner hos ulike pasienter avhengig av farmakogenetikk, patofysiologi, komorbiditet og komedisinering [15]. Mange pasienter kan ha et sammensatt sykdomsbilde og komplisert legemiddelregime, og det kan som nevnt ovenfor være flere faktorer som påvirker effekt og bivirkninger av legemidler. For vurdering av risiko ved interaksjoner hos enkeltpasienter, er det viktig med en faglig vurdering av samlet sykdomsbilde og legemiddelbruk. Noen kombinasjoner bør unngås helt, mens andre kan brukes hvis dosering tilpasses og pasienten følges opp.

Det er viktig å være klar over at noen legemiddelkombinasjoner forskrives selv om man er klar over en potensiell interaksjonsrisiko. Det kan skyldes at man vurderer nytten av en kombinasjon som større enn en eventuell interaksjonsrisiko eller fordi man ønsker å utnytte en tilsiktet interaksjon. I denne studien ser man at for eksempel warfarin og acetylsalisylsyre/klopidogrel benyttes samtidig. En årsak til dette kan være et ønske om å utnytte den økte antitrombotiske effekten av begge legemidlene. For leger med spisskompetanse innen dette feltet slik som kardiologer kan slike terapeutiske vurderinger gjennomføres uproblematisk, men for andre leger (turnusleger) kan sannsynligheten for å

kunne forutsi og vurdere betydningen av en legemiddelinteraksjon være mindre. På et sykehus bør leger i utgangspunktet ha en større mulighet til å identifisere og håndtere en mulig klinisk relevant interaksjon ved hjelp av monitorering av laboratorieverdier (INR, S-Kreatinin, hematologiske parametere, EKG etc.), i forhold til ved etter utskrivning [58].

Drammen Sykehus har per i dag ikke en interaksjonsdatabase (f.eks. DRUID) koblet opp mot sykehusets journal- og forskrivningssystem. Et slikt system vil kunne bidra til å redusere frekvensen av potensielle interaksjoner, ved at forskriveren gjøres oppmerksom på potensielt farlige interaksjoner. Resultater fra en tidligere studie indikerer at kunnskap om interaksjoner hos forskrivere er varierende [70]. I studier fra Nederland anbefales det at interaksjonsdatabaser implementerer relevante kliniske data, som for eksempel laboratorieverdier, doseringstidspunkt og alder for å få et mer konkret varsel om forekomst av en interaksjon [58]. En norsk studie foreslår at man eventuelt bruker datasystemer som reagerer på de legemidler som oftest er involvert i legemiddelinteraksjoner [15]. En ulempe med et slikt system er at man i mindre grad vil fokusere på andre potensielle interaksjoner. Tidligere studier har vist at tilgjengelighet av relevant informasjon om interaksjoner og anbefalinger om håndtering av disse i de fleste tilfeller kan hindre utvikling av ugunstige effekter [71, 72].

I denne studien er det inkludert fire sengeposter ved medisinsk avdeling, og det er derfor et åpent spørsmål i hvor stor grad resultatene er representative for alle avdelingene på sykehuset eller andre sykehus. I denne studien ble alle pasientopplysninger hentet fra håndskrevne legemiddelkurver. Drammen sykehus har egne retningslinjer for kurveføring. Alle legemidler og nye ordinasjoner skal skje skriftlig av lege. Legemiddelkurver scannes og lagres elektronisk i DIPS. Imidlertid vil utydelig og manglende kurveføring over legemidlene pasienten stod på ved innkomst kunne gi resultater som er beheftet med usikkerhet. I denne studien kan dette ha medført en mulig underestimering av interaksjonsprevalensen. Det er et generelt problem at rutiner for å innhente kvalitetssikret informasjon, ved f.eks. sykehusinnleggelse er mangelfull [10]. I mange tilfeller er informasjonen basert på pasientens eventuelt pårørendes egne opplysninger [73]. Det er tenkelig at innføring av elektroniske forskrivningssystemer kan redusere feilestimeringen av interaksjonsprevalensen.

Hensikten med denne studien var å kartlegge forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner ved medisinsk avdeling ved Drammen Sykehus. Resultatene og kunnskapen fra denne studien med den høye andelen identifiserte potensielle

legemiddelinteraksjoner kan være nyttig for framtidig kvalitetssikring og optimalisering av legemiddelbruk hos sykehuspasienter. Et tiltak for å redusere interaksjonsprevalensen ved Drammen Sykehus og for å oppnå en effektiv interaksjonshåndtering kan være et interaksjonsverktøy som blir integrert i elektroniske journalsystemer. Interaksjonsdatabaser er et godt verktøy som kan benyttes til å fange opp og forebygge ugunstige interaksjoner. En interaksjonsdatabase kan allikevel ikke erstatte fagkunnskap og egen vurdering av en reell interaksjonsrisiko, men et interaksjonsvarsel kan derimot være en god påminnelse for klinikere til å ha et økt fokus på interaksjoner og mulige konsekvenser. Økt kunnskap og forståelse av legemiddelinteraksjoner vil kunne redusere legemiddelrelaterte problemer og dermed bidra til riktigere legemiddelbruk og bedret pasientsikkerhet. For å oppnå dette er det behov for et økt samarbeid mellom leger og farmasøyter. Tidligere studier har vist at kliniske farmasøyter i et tverrfaglig team på sykehus kan bidra til å avdekke, forebygge og redusere potensielle LMI og andre legemiddelrelaterte problemer [10, 44].

I denne studien var ikke hensikten å vurdere den kliniske relevansen av varslet legemiddelinteraksjon. Dette er meget aktuelt å se nærmere på i en eventuelt ny studie.



## 6 Konklusjon

Over 50 % av alle pasienter som ble innlagt på Medisinsk avdeling ved Drammen Sykehus den aktuelle studieperioden hadde en eller flere potensielle legemiddelinteraksjoner ved innkomst, under opphold eller ved utskrivning. Over 70 % av alle de identifiserte interaksjonene ble klassifisert som “bør unngås” eller “ta forholdsregler”. En økt risiko for bivirkninger eller terapivikt på grunn av disse interaksjonene vil derfor være mulighet. Funnene i studien viser at det er behov for bedre rutiner og økt kunnskap for å identifisere legemiddelinteraksjoner ved studiesykehuset. Dette vil kunne oppnås gjennom et tettere samarbeid mellom leger og farmasøyter, noe som vil kunne redusere legemiddelrelaterte problemer, og dermed bidra til riktigere legemiddelbruk og bedret pasientsikkerhet.

# Litteraturliste

1. Van Mil, e., *PCNE Classification for drug-related problems V5. 01*.
2. Ruths, S., K.K. Viktil, and H.S. Blix, [*Classification of drug-related problems*]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2007. **127**(23): p. 3073-6.
3. Mannesse, C.K., F. Derkx, and M. De Ridder, *Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients*. Age and Ageing, 2000. **29**(1): p. 35.
4. Ebbesen, J., et al., *Drug-related deaths in a department of internal medicine*. Archives of internal medicine, 2001. **161**(19): p. 2317.
5. Ernst, F.R. and A.J. Grizzle, *Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model*. JAPHA-WASHINGTON-, 2001. **41**(2): p. 192-199.
6. Armour, D. and C. Cairns, *Medicines in the Elderly*. 2002: Pharmaceutical Pr.
7. Viktil, K.K., et al., *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug related problems*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2007. **63**(2): p. 187-195.
8. Viktil, K.K., et al., *Comparison of drug-related problems in different patient groups*. The Annals of pharmacotherapy, 2004. **38**(6): p. 942.
9. McDonnell, P.J. and M.R. Jacobs, *Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(9): p. 1331-6.
10. Efjestad, A.S.a.K.E.M., *Kvalitetssikring av legemiddelbruken*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2010. **6**.
11. Ueland, P.M. *Legemiddelinteraksjoner [cited 2011 10.10] Available from <http://folk.uib.no/.../Legemiddelinteraksjoner.../>*
12. Stockley, I.H. and K. Baxter, *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 2010, London: Pharmaceutical Press. VII, 1792 s.
13. Spigset, O., *Legemiddelinteraksjoner*, in *Felleskatalogen*, B.C.B.Jansen, Editor. 2010, Felleskatalogen AS: Oslo.
14. Spigset, O., *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007*. Interaksjoner: 1315-22. 2007, Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok
15. Blix, H., K. Viktil, and Å. Reikvam, *Legemiddelinteraksjoner hos sykehuspasienter—forekomst og klinisk betydning*. Norsk epidemiologi, 2009. **18**(2).
16. AstraZeneca(2004) *"tips og råd om interaksjoner"* [cited 2011 11.10] Available from: <http://astrazeneca.no/>.
17. Kohler, G.I., et al., *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000. **38**(11): p. 504-13.
18. Spigset, O. and L. Slørdal, *Grunnleggende farmakokinetikk—eliminering*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**: p. 1181-2.
19. Rowland, M.a.T.N.T., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics*, ed. 4ed. 2011: Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business.
20. Wyller, T. and K. Laake, *Dosering av legemidler til gamle*. TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORNING, 2001. **121**(19): p. 2298-2299.
21. Frost, R., et al., *Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1992. **36**(4): p. 830.
22. Kara, M., et al., *Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin*. British Journal of Clinical Pharmacology, 1991. **31**(3): p. 257.

23. Singh, N., P.N. Singh, and J.M. Hershman, *Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 2000. **283**(21): p. 2822.
24. Molden, E., [*P-glycoprotein--a pump of significance for drug response*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. **124**(22): p. 2921-3.
25. Marzolini, C., et al., *Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **75**(1): p. 13-33.
26. Yu, D.K., *The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions*. The Journal of Clinical Pharmacology, 1999. **39**(12): p. 1203.
27. Benet, L.Z. and B.A. Hoener, *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. Clinical pharmacology and therapeutics, 2002. **71**(3): p. 115-121.
28. Spigset, O. and E. Molden, [*Cytochrome P-450 3A4--the most important arena for drug interactions in the body*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128**(24): p. 2832-5.
29. Molden, E. *CYP450.no 2011 [cited 2011 11.10]; available from www.cyp450.no*.
30. Paine, M., et al., *The human intestinal cytochrome P450 "pie"*. Drug Metabolism and Disposition, 2006. **34**(5): p. 880.
31. Meyer, R.P., et al., *Expression and function of cytochrome p450 in brain drug metabolism*. Curr Drug Metab, 2007. **8**(4): p. 297-306.
32. Molden, E. and A. Asberg, *Metabolic interactions with statins*. Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række, 2001. **121**(2): p. 189.
33. Ritter, J.K., *Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions*. Chem Biol Interact, 2000. **129**(1-2): p. 171-93.
34. Ouzzine, M., et al., *The human UDP-glucuronosyltransferases: structural aspects and drug glucuronidation*. Drug Metab Rev, 2003. **35**(4): p. 287-303.
35. Strassburg, C.P., M.P. Manns, and R.H. Tukey, *Expression of the UDP-glucuronosyltransferase 1A locus in human colon. Identification and characterization of the novel extrahepatic UGT1A8*. J Biol Chem, 1998. **273**(15): p. 8719-26.
36. Evans, W.E. and M.V. Relling, *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*. Science, 1999. **286**(5439): p. 487-91.
37. Kiang, T., M. Ensom, and T. Chang, *UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions*. Pharmacology & therapeutics, 2005. **106**(1): p. 97-132.
38. Guillemette, C., *Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes*. Pharmacogenomics J, 2003. **3**(3): p. 136-58.
39. Verschraagen, M., et al., *P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil*. Pharmacological research, 1999. **40**(4): p. 301-306.
40. RELIS, *Ulike interaksjonsopplysninger mellom databaser og i preparater.RELIS database 2008 [cited 2011 11.10]; Available from <http://www.relis.no/database>*.
41. Nielsen, E. and K. Dybwik, *Legemiddelinteraksjoner i en intensivavdeling*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. **124**: p. 2907-8.
42. Mellbye, K. and C. Berg, *Storforbrukere av legemidler sett fra apotekfarmasøytens ståsted*. TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORENING, 2004. **124**: p. 3069-3071.
43. Halvorsen, K.H., et al., *Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes*. Scandinavian journal of primary health care, 2010. **28**(2): p. 82-88.
44. Rognan, S., *Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost*. Masteroppgave, 2011([www.duo.uio.no](http://www.duo.uio.no)).
45. Edfors, K. and S.E. Andersen, *Assessment of drug treatment quality in two Danish health-care centres*. Dan Med Bull, 2011. **58**(1): p. A4218.
46. Spigset, O., *Drug Information database (DRUID) 2011 [cited 2011 11.10]; Available from <http://www.interaksjoner.no/>*.

47. Spigset, O., *Legemiddelinteraksjoner og databaser*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**: p. 330.
48. RELIS, *Interaksjoner og interaksjonsdatabaser. RELIS database 2009 [cited 2011 11.10]*; Available from <http://www.relis.no/database>.
49. Lægemedelstyrelsen (Danmark). *Den nationale interaktionsdatabase* Available from: <http://www.Interaktiondatabaen.dk>. 2011.
50. Straand, J., *Reseptregisteret kan redde liv*. Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 2005. **125**(18): p. 2469-2469.
51. Janchawee, B., et al., *Clinical drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand*. J Clin Pharm Ther, 2005. **30**(6): p. 583-90.
52. Janchawee, B., et al., *Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand*. J Clin Pharm Ther, 2005. **30**(1): p. 13-20.
53. Cruciol-Souza, J.M. and J.C. Thomson, *A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital*. Clinics (Sao Paulo), 2006. **61**(6): p. 515-20.
54. Egger, S., J. Drewe, and R. Schlienger, *Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge*. European journal of clinical pharmacology, 2003. **58**(11): p. 773-778.
55. Costa, A., *Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population*. Family Practice, 1991. **8**(3): p. 234.
56. Gosney, M. and R. Tallis, *Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital*. The Lancet, 1984. **324**(8402): p. 564-567.
57. Heininger-Rothbucher, D., et al., *Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room*. Resuscitation, 2001. **49**(3): p. 283-288.
58. Zwart-Van Rijkom, J., et al., *Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2010. **70**(4): p. 618.
59. Krahenbuhl-Melcher, A., et al., *Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature*. Drug Safety, 2007. **30**(5): p. 379-407.
60. Heininger-Rothbucher, D., et al., *Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room*. Resuscitation, 2001. **49**(3): p. 283-288.
61. Beers, M.H., M. Storrie, and G. Lee, *Potential adverse drug interactions in the emergency room*. Annals of internal medicine, 1990. **112**(1): p. 61.
62. Grönroos, P., et al., *A medication database—a tool for detecting drug interactions in hospital*. European journal of clinical pharmacology, 1997. **53**(1): p. 13-17.
63. Hallas, J., *Drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine*. Danish medical bulletin, 1996. **43**(2): p. 141.
64. Becker, M., et al., *Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2007. **16**(6): p. 641-651.
65. Saltvedt, I., et al., *Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **61**(12): p. 921-8.
66. Vonbach, P., et al., *Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine*. European Journal of Internal Medicine, 2008. **19**(6): p. 413-420.
67. Blix, H.S., et al., *The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals*. European journal of clinical pharmacology, 2004. **60**(9): p. 651-658.

68. Johnell, K. and I. Klarin, *The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register*. Drug Safety, 2007. **30**(10): p. 911-918.
69. Åstrand, E., et al., *Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(9): p. 851-9.
70. Ko, Y., et al., *Prescribers Knowledge of and Sources of Information for Potential Drug-Drug Interactions: A Postal Survey of US Prescribers*. Drug Safety, 2008. **31**(6): p. 525-536.
71. Bergk, V., et al., *Drug interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2004. **76**(1): p. 85-96.
72. Bergendal, L., A. Friberg, and A.M. Schaffrath, *Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden*. Pharmacy World & Science, 1995. **17**(5): p. 152-157.
73. Åstrand, B., *Avoiding drug-drug interactions*. Chemotherapy, 2009. **55**(4): p. 215-220.

# Appendiks

## Appendiks 1

### *Forskningsprotokoll for Romika Sharma, Sykehusapoteket Drammen:*

#### **Studie av forekomst av legemiddelinteraksjoner ved Drammen Sykehus**

##### **Bakgrunn**

Riktig forskrivning og bruk av legemidler er en overordnet helsepolitisk målsetning (1). Det angis at 10-25 % av alle resepter der mer enn ett legemiddel forskrives, inneholder kombinasjoner som kan medføre interaksjoner. For potensielt alvorlige interaksjoner er tilsvarende tall 1-5 % (2). Legemiddelinteraksjoner forekommer hyppig og kan få betydelige kliniske konsekvenser. I internasjonale studier rapporteres det at ca. 0,5-1 % av alle sykehusinnleggelser er forårsaket av legemiddelinteraksjoner (3,4). Det finnes få studier på forekomst av legemiddelinteraksjoner ved norske sykehus.

##### **Hensikt**

Den overordnede hensikten med denne studien er å kartlegge forekomst og alvorlighet av klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved innkomst, under opphold og ved utskrivning ved sengepostene ved medisinsk avdeling, Drammen sykehus.

Resultatene vil danne grunnlag for at man i etterkant kan se på rutiner for å håndtere legemiddelinteraksjoner og vil potensielt være nyttige for framtidig kvalitetssikring og optimalisering av legemiddelbruk hos sykehuspasienter.

##### **Metode**

###### *Design*

Studien gjennomføres som en deskriptiv retrospektiv tverrsnittstudie.

Studenten bearbeider anonymiserte legemiddelopplysninger fra journal (kurve). Medisinsk fagsjef i Vestre Viken Harald Noddeland har definert prosjektet som kvalitetssikring / internkontroll og har gitt tilsynsfarmasøytene tilgang til journal (5). Tilsynsfarmasøytene anonymiserer legemiddelopplysningene før studenten overtar materialet.

Opplysningene er samlet inn retrospektivt for alle pasienter i november 2010. Alle relevante opplysninger blir registrert i Excel. Studenten lager sin egen database for bearbeiding av anonymiserte data som lagres på Sykehusapotekenes server.

Alle legemiddelregimer vil screenes gjennom både DRUID og interaktiondatabasen.dk. Det foretas en sammenlikning av funn i de to ulike databasene.

###### *Studiepopulasjon*

Alle menn og kvinner som ble innlagt ved medisinske sengeposter i november 2010 inkluderes. Dette blir anslagsvis 450-500 pasienter.

### *Litteratursøk*

For å finne aktuelle artikler settes det opp følgende søkekriterier

- Artiklene skal omhandle forekomsten av legemiddelinteraksjoner
- Alle populasjonsaldere inkluderes
- Legemiddelinteraksjonene skal være undersøkt som årsak til eller ledd i sykehusinnleggelse, eller oppstått under sykehusopphold.

Det vil bli søkt i følgende databaser Tidsskrift for Den Norske Legeforening, Pub med og Medline Ovid.

### *Påvisning av potensielle legemiddelinteraksjoner*

Det finnes flere ulike elektroniske databaser som kan benyttes for å identifisere legemiddelinteraksjoner. I denne studien brukes DRUID(norsk) og interaktiondatabasen.dk (dansk). Påvisning av legemiddelinteraksjoner og vurderinger av alvorlighetsgrad/klinisk relevans gjøres i anerkjente og godt dokumenterte verktøy/databaser.

### **Tidsramme**

Prosjektstart 01.01.11

Prosjektslutt 20.11.11

### **Prosjektgruppe**

Romika Sharma	Masterstudent, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Espen Molden	Internveileder, professor, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Cathrine Vilhelmshaugen	Eksternveileder, cand. pharm, tilsynsfarmasøyt, Sykehusapoteket Drammen
Kari Lise Norli Bjodland	Prosjektmedarbeider, cand. pharm, avd.leder ved avd. tjenester Sykehusapoteket Drammen

1. St.melding nr. 18 (2004-2005) Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. Helse- og omsorgsdepartementet
2. Spigset O, Krumsvik IL. Legemiddelinteraksjoner. I: Tørrisen HM, red. Felleskatalogen 2004. Oslo: Felleskatalogen, 2004: 1e-6e.
3. Pirmohamed, M. et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 329(7456):15-9.
4. Becker, M.L. et al. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 16(6):641-51.
5. Brev fra Helsedirektoratet til Helse Sør-Øst RHF av 03.09.2010: "Farmasøytter fra Sykehusapoteket HF- innsyn i pasientjournal i ulike helseforetak".

## Appendiks 2: Registreringsskjema for masteroppgaver fra VV HF

Vestre Viken HF	Registreringsskjema masteroppgaver	
-----------------	------------------------------------	--

### Registreringsskjema for masteroppgaver som benytter person-/journalopplysninger fra Vestre Viken-HF (VV-HF)

Prosjektnr: M-

#### 1. Prosjekttittel (maks. 100 tegn)

Kartlegging av forekomst av legemiddelinteraksjoner ved Drammen Sykehus.

#### 2. Mastergradskandidat

Navn: Romika Sharma	
Fødselsdato: 26.10.1974	
Stilling/tittel: Masterstudent i farmasi	
Ansettelsessted: Masterstudent i farmasi	Tilsettingsforhold: Student
Utdanningsinstitusjon: Universitetet i Oslo	
Adresse: Sykehusapoteket Drammen	
Telefon: 32 80 47 71	
E-post: <a href="mailto:sharmaromika@yahoo.no">sharmaromika@yahoo.no</a>	

#### 3. Prosjektleder/veileder (Prosjektleder skal fortrinnsvis være samme person som veileder)

Navn: Kari Lise Norli Bjodland	Cathrine Vilhelmshaugen
Fødselsdato: 20.2.1957	12.08.72
Stilling og akademisk grad: Avd.leder, farmasøyt, cand. pharm	Farmasøyt, cand. pharm
Ansettelsessted: Sykehusapoteket Drammen	Tilsettingsforhold: Fast
Avdeling: Avdeling farmasøytiske tjenester (revisjon, undervisning og rådgivning)	
Adresse: Dronningsgata 28, 3004 Drammen	
Telefon: 32 80 47 71 / 90 06 21 08	32 80 47 71 / 48 01 28 32
E-post: <a href="mailto:Kari.Lise.Norli.Bjodland@sykehusapotekene.no">Kari.Lise.Norli.Bjodland@sykehusapotekene.no</a>	<a href="mailto:cathrine.vilhelmshaugen@sykehusapotekene.no">cathrine.vilhelmshaugen@sykehusapotekene.no</a>

#### 4. Prosjektets utførelse (Klinikk og avdeling i VV-HF der masteroppgaven skal utføres, dvs. der person-/journalopplysninger skal hentes ut i fra)

Klinikk: Medisinsk klinikk
Avdeling: Medisinsk avdeling; Drammen sykehus
Avdelingssjef: Einar Husebye
Forskningsansvarlig i klinikken: Arnljot Tveit

#### 5. Forskningsansvarlig og databehandleransvarlig institusjon for prosjektet VV-HF eller utdanningsinstitusjon?

VV-HF ved Harald Noddeland.

Sykehusapoteket Drammen har ansvar for registrering og anonymisering av data.

#### 6. Prosjektsammendrag (maks 7 linjer om bakgrunn, formål, metoder, evt. resultater)

Kartlegging av forekomst av legemiddelinteraksjoner ved Drammen Sykehus. Anonymiserte legemiddelopplysninger vil systematisk bli screenet for legemiddelinteraksjoner ved hjelp av 2 ulike interaksjonsdatabaser. Oppgaven er en videreføring av masteroppgaven 2009/2010 Forekomst og håndtering av legemiddelinteraksjoner med warfarin ved Sykehuset Buskerud. En deskriptiv retrospektiv tverrsnittsstudie.



Vestre Viken HF	Registreringsskjema masteroppgaver	
-----------------	------------------------------------	--

7. Krever prosjektet godkjenning av REK? (dvs. at det er karakterisert som et forskningsprosjekt - til forskjell fra et Kvalitetssikringsprosjekt), og omfatter prosjektet bruk av identifiserbare eller avidentifiserte personopplysninger? (Ved tvil; bruk skjema for fremleggelsesvurdering / kontakt REK; <a href="http://helseforskning.etikk.no">http://helseforskning.etikk.no</a> )	JA:	NEI: x
7a. Er i så fall REK allerede søkt?	JA:	NEI: x
7b. Oppgi REK-nr når dette foreligger	REK-nr: -	

8. Faller prosjektet utenfor REKs mandat (dvs. at det er karakterisert som en kvalitetsstudie), men omfatter allikevel bruk av identifiserbare eller avidentifiserte personopplysninger? <i>*anonymiserte</i>	JA: x	NEI:
8a. Dersom VV-HF skal være forskningsansvarlig og databehandleransvarlig institusjon skal prosjektdata lagres på Vestre Vikens forskningsserver. Se pkt. 10 og 11. <i>Anonymiserte data er lagret på Sykehusapotekenes server.</i>		
8b. Dersom utdanningsinstitusjonen skal være forskningsansvarlig og databehandleransvarlig institusjon skal studien meldes til VV-HFs personvernombud for utlevering av data. Bruk meldeskjema som ligger på: <a href="http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/personvern/Sider/vestreviken.aspx">http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/personvern/Sider/vestreviken.aspx</a>	PVO-nr:	

9. Prosjektperiode (fra rekruttering til og med tidspunkt for sletting av data som kan spores tilbake til deltagere.)		
Oppstart:	01.03.11	Forventet avslutning: 01.12.11

10. Student og prosjektleder har gjort seg kjent med Vestre Vikens "Prosedyre for uthenting, behandling, bruk og lagring av pasientdata til bruk i forskningsprosjekter/kvalitetsstudier" (Gjelder dersom Vestre Viken skal være forskningsansvarlig institusjon)	JA: x	NEI:
--	----------	------

11. Alle data som er personidentifiserbare eller avidentifiserte må lagres etter kravene fra gjeldende personvernombud. Dersom Vestre Viken skal være forskningsansvarlig institusjon skal dataene lagres på Vestre Viken HF's forskningsserver. Kontakt Vestre Vikens Personvernombud; <a href="mailto:henriette.henriksen@vestreviken.no">henriette.henriksen@vestreviken.no</a> <i>Anonymiserte data er lagret på Sykehusapotekenes server.</i>				
11 a. Navn på prosjektets mappe på Vestre Vikens forskningsserver: <i>Ikke aktuelt</i>				
11 b. Personer som skal ha tilgang på mappen: <i>Ikke aktuelt</i>				
Navn:	b-brukernr:	Avdeling:	Lesetilgang	Lese- og skrive tilgang

12. Omfatter prosjektet biobank?	JA:	NEI: x
----------------------------------	-----	-----------

13. Omfatter prosjektet utprøving av legemidler?	JA:	NEI: x
--	-----	-----------

14. Omfatter prosjektet utprøving av medisinsk-teknisk utstyr?	JA:	NEI: x
--	-----	-----------

Vestre Viken HF	Registreringsskjema masteroppgaver	
-----------------	------------------------------------	--

**15. Hva er avtalt vedr. medforfatterskap på eventuell artikkel som kommer ut av studien?** (Dersom det skal publiseres i referebedømte tidsskrift skal Vancouver-reglene om medforfatterskap følges)  
Ikke avtalt noe spesielt, men avklares hvis det blir aktuelt.

**16. Hva er avtalt vedr. bruk av data, og evt. publisering, dersom masterstudenten vil slutte før prosjektperiodens slutt?**  
Prosjektet avsluttes 20.11.2011 ved at masteroppgaven leveres til Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo.

**17. Hva er avtalt oppbevaringstid av prosjektdataene?**  
Prosjektdataene kan makuleres når masteroppgaven er avsluttet 20.11.2011. Makuleringsansvarlige er Cathrine B. Vilhelmshaugen.

<b>18. Er det nødvendig med tilleggssikring utover NPE (Norsk Pasientskadeerstatning).</b>	<b>JA:</b>	<b>NEI:</b> x
--	------------	------------------

**18 a. Hvis ja; hvilken?**

<b>19. Skal prosjektet registreres i Clinicaltrials?</b> (Krav om registrering omfatter nå alle studier «som prospektivt inkluderer forsøkspersoner til én behandlingsgruppe eller til sammenliknende grupper for å undersøke effekter av helserelaterte endepunkter». Da bør prosjektet registreres i <a href="http://www.ClinicalTrials.gov">www.ClinicalTrials.gov</a> . Dersom det er planer om publisering av resultater.)	<b>JA:</b>	<b>NEI:</b> x
--	------------	------------------

<b>20. Har studenten et behandleransvar for pasientene som skal inngå i studien, slik at du har full tilgang til pasientens journal i DIPS/PACS?</b>	<b>JA:</b>	<b>NEI:</b> x
--	------------	------------------

<b>20a. Hvis nei, har du behov for en spesiell avtale om tilgang til DIPS/PACS?:</b>	<b>JA:</b>	<b>NEI:</b> x
--	------------	------------------

**20b. Hvis ja, spesifiser behov:**  
Ikke aktuelt.

**For DIPS/PACS-ansvarlig:**

**20c. Studenten trenger følgende tilgang til DIPS/PACS:**  
Ikke aktuelt.

**Slik tilgang er gitt** (sign. DIPS/PACS ansvarlig):

## 21. Underskrifter

**21a. Prosjektleder og Masterstudent** (Undertegnede inntar for at alle meldinger/søknader er/vil bli sendt, at alle samarbeidende institusjoner og avdelinger er informert, og at selve prosjektet ikke starter før alle formalia foreligger.)

**Dato:** 27/9-2011 **Sign:** Kari Lise Norli Bjodland, Cathrine B. Vilhelmshaugen og Romika Sharma  
*Kari Lise N. Bjodland, Cathrine B. Vilhelmshaugen og Romika Sharma*

**21b. Avdelingssjef** (Undertegnede er informert om prosjektet, og gir godkjenning til at den gjennomføres i avdelingen.)

**Dato:** 2/11-2011 **Sign:** Einar Husebye  
*Einar Husebye*  
Sykehuset Vestre Viken HF  
Medisinsk avdeling  
Einar Husebye  
Avdelingsoverlege  
ID-nr. 2105 144

**21c. Forskningsansvarlig i klinikken** (Gjelder kun dersom VV-HF skal være forskningsansvarlig institusjon).  
(Undertegnede har gjennomlest skjemaet.)

**Dato:** **Sign:** Arnljot Tveit

**21d. Utdanningsleder i VestreViken-HF** (Undertegnede har gjennomlest skjemaet.)

**Registrert Dato:** 9/11/11 **Sign:** Solveig Ragnhild Tørstad  
*Solveig Tørstad*

## Appendiks 3

Fullstendig liste over legemiddelinteraksjoner med alvorlighetsgrad “bør unngås” og interaksjonsmekanismer påvist i DRUID (D) og/eller Interaktionsdatabasen (I).

Interaksjoner	Antall	FK	FD	FK+FD	Ukjent	D	I	grønn	gul	rød
<b>Bør unngås i DRUID</b>										
karbamazepin-darifenacin	1	1				1	0	0	0	0
karbamazepin-nifedipin	1	1				1	0	0	0	0
karbamazepin-simvastatin	1	1				1	1	0	1	0
klopidogrel-lanzoprazol	1	1				1	1	0	1	0
esomeprazol-klopidogrel	3	3				1	0	0	1	0
flupentixol-levodopa	1		1			1	0	0	0	0
flupentixol-ropinirole	1		1			1	0	0	0	0
verapamil-karbamazepin	1	1				1	1	0	1	0
verapamil-metoprolol	1		1			1	1	0	1	0
warfarin-diclofenac	2			2		1	0	0	0	0

Fullstendig liste over legemiddelinteraksjoner med alvorlighetsgrad “ta forholdsregler” og interaksjonsmekanismer påvist i DRUID (D) og/eller Interaktionsdatabasen (I).

Interaksjoner	Antall	FK	FD	FK+FD	Ukjent	D	I	grønn	gul
<b>Ta forholdsregler</b>									
acetylsalisylsyre-citalopram	4		4			1	0	0	0
acetylsalisylsyre-esitalopram	9		9			1	0	0	0
acetylsalisylsyre-esomeprazol	15	15				0	1	0	1
acetylsalisylsyre-lansoprazol	2	2				0	1	0	1
acetylsalisylsyre-lisinopril	1		1			0	1	0	1
acetylsalisylsyre-omeprazol	4	4				0	1	0	1
acetylsalisylsyre-pantoprazol	15	15				0	1	0	1
acetylsalisylsyre-sertraline	2		2			1	0	0	0
acetylsalisylsyre-warfarin	15		15			1	1	0	1
allopurinol-enalapril	5				5	1	1	1	0
allopurinol-ramipril	5				5	1	0	0	0
allopurinol-warfarin	12	12				1	1	1	0
amidaron-simvastatin	3	3				1	1	0	1
amilorid/hydrochlortiazid-enalapril	2		2			1	1	0	1
amilorid/hydrochlortiazid-telmisartan	1		1			1	0	0	0
amiodaron-digitoxin	3	3				1	1	0	1
amiodaron-metoprolol	7	7				1	1	0	1
amiodaron-warfarin	3	3				1	1	0	1
amoxicillin-simvastatin	7				7	0	1	0	1
atenolol-diclofenac	1		1			1	0	0	0
atorvastatin-clopidogrel	25	25				1	1	1	0
bendroflumethiazid-escitalopram	2		2			1	0	0	0
bisoprolol-budesonid/formoterol	2		2			1	1	0	1
bisoprolol-flutikason	1		1			0	1	0	1
bisoprolol-flutikason/salmeterol	2		2			1	1	0	1
bisoprolol-formoterol	1		1			1	1	0	1
bisoprolol-meloxicam	1		1			1	0	0	0
bisoprolol-salbutamol	4		4			1	1	0	1
bisoprolol-terbutalin	1		1			1	1	0	1
budesonid-metoprolol	1		1			0	1	0	1
carbamazepin-bendroflumethiazid	1		1			1	0	0	0
carbamazepin-erythromycin	1	1				1	1	0	1
carbamazepin-fentanyl	1	1				1	0	0	0
carbamazepin-metronidazol	1	1				1	1	0	1
carbamazepin-metylprednisolon	1	1				1	0	0	0

<b>Interaksjoner</b>	<b>Antall</b>	<b>FK</b>	<b>FD</b>	<b>FK+FD</b>	<b>Ukjent</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>grønn</b>	<b>gul</b>
carbamazepin-simvastatin	1	1				1	1	0	1
carvediol-salbutamol	1		1			1	1	0	1
ciclosporin-ciprofloxacin	1	1				1	1	0	1
ciclosporin-mykofenolatmofetil	1	1				1	1	0	1
ciprofloxacin-ropinirole	1	1				1	0	0	0
clopidogrel-lanzoprazol	1	1				1	1	0	1
clopidogrel-warfarin	1		1			1	1	1	0
combivir-bactrim	1	1				0	1	0	1
darifenacin-erytromycin	1	1				1	0	0	0
diazepam-esomeprazol	4	4				1	1	0	1
diclofenac-escitalopram	1		1			1	0	0	0
diclofenac-losartan	1	1				1	0	0	0
digitoxin-bumetanid	3		3			1	0	0	0
digitoxin-captopril	1	1				0	1	0	1
digitoxin-carvediol	1	1				1	1	0	1
digitoxin-furosemid	12		12			1	1	0	1
digitoxin-hydrochlorotiazid	1	1				1	0	0	0
digitoxin-levothyroxin	2	2				1	0	0	0
digitoxin-magnesium	2	2				1	0	0	0
digitoxin-spironolacton	5	5				0	1	0	1
digitoxin-verapamil	4			4		1	1	0	1
dronedarone-atorvastatin	1	1				1	0	0	0
dronedarone-metoprolol	1	1				1	0	0	0
dronedarone-simvastatin	1	1				1	0	0	0
enalapril-glimepirid	4		4			1	1	0	1
enalapril-spironolacton	4		4			1	1	0	1
escitalopram-metoprolol	6	6				1	1	0	1
esomeprazol-clopidogrel	3	3				1	1	0	1
felodipin-metoprolol	1	1				0	1	0	1
flecainide-metoprolol	4		4			1	0	0	0
fluvastatin-lercanidipine	1	1				0	1	1	0
furosemid-warfarin	25				25	0	1	0	1
glimepirid-hydroklortiazid	2		2			1	1	0	1
glimepirid-kortison	2		2			1	0	0	0
glimepirid-prednisolon	7		7			1	1	0	1
glimepirid-ramipril	3		3			1	1	0	1
glimepirid-warfarin	6				6	1	0	0	0
ibuprofen-candessartan	1		1			1	0	0	0
ibuprofen-citalopram	1		1			1	0	0	0
ibuprofen-furosemid	1		1			1	1	0	1
imatinib-amlodipin	1	1				1	1	0	1

<b>Interaksjoner</b>	<b>Antall</b>	<b>FK</b>	<b>FD</b>	<b>FK+FD</b>	<b>Ukjent</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>grønn</b>	<b>gul</b>
insulin-bisoprolol	1		1			1	0	0	0
insulin-enalapril	1		1			1	1	0	1
insulin-lisinopril	1		1			1	1	0	1
insulin-ramipril	3		3			1	1	0	1
jern-ciprofloxacin	2	2				1	1	0	1
jern-kalsium	2	2				1	1	0	1
kalium-enalapril	3	3				1	1	0	1
kalium-irbesartan	1		1			1	0	0	0
kalium-lisinopril	2		2			1	1	0	1
kalium-losartan	3		3			1	0	0	0
kalium-ramipril	2		2			1	0	0	0
kalium-spirolactone	2		2			1	0	0	0
kalsium-alendronat	13	13				1	0	0	0
kalsium-ciprofloxacin	9	9				1	1	0	1
kalsium-levothyroxin	5	5				1	1	0	1
kodein-levomepromazine	1	1				1	1	0	1
kodein-oxazepam	1		1			1	0	0	0
levothyroxin-ciprofloxacin	3				3	1	1	0	1
levothyroxin-jern	3	3				1	1	0	1
levothyroxin-magnesium	2	2				1	0	0	0
levothyroxin-sertralin	2				2	0	1	0	1
levothyroxin-simvastatin	7	7				0	1	0	1
levothyroxin-warfarin	7		7			1	1	0	1
losartan-ramipril	2		2			1	0	0	0
magnesium-ciprofloxacin	1	1				1	1	0	1
mesalazine-azathioprine	1		1			1	1	0	1
metadon-diazepam	1		1			1	1	0	1
metformin-bisoprolol	1		1			1	1	1	0
metformin-candesartan	4		4			1	0	0	0
metformin-diclofenac	1		1			1	0	0	0
metformin-enalapril	3		3			1	1	0	1
metformin-irbersartan	3		3			1	0	0	0
metformin-lisinopril	1		1			1	1	0	1
metformin-losartan	2		2			1	0	0	0
metformin-naproxen	1		1			1	0	0	0
metformin-prednisolon	4		4			1	0	0	0
metformin-ramipril	10		10			1	1	0	1
metformin-telmisartan	2		2			1	0	0	0
metformin-warfarin	5				5	1	0	0	0
metoprolol-budesonid/formoterol	6		6			1	1	0	1
metoprolol-citalopram	5	5				1	0	0	0

<b>Interaksjoner</b>	<b>Antall</b>	<b>FK</b>	<b>FD</b>	<b>FK+FD</b>	<b>Ukjent</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>grønn</b>	<b>gul</b>
metoprolol-diclofenac	2		2			1	0	0	0
metoprolol-donepezil	1		1			1	0	0	0
metoprolol-fluticason	1		1			0	1	0	1
metoprolol-fluticason/salmeterol	8		8			1	1	0	1
metoprolol-naproxen	1		1			1	0	0	0
metoprolol-oxis	1		1			1	1	0	1
metoprolol-pulmicort	1		1			0	1	0	1
metoprolol-salbutamol	6		6			1	1	0	1
metoprolol-salmeterol	3		3			1	1	0	1
metoprolol-teofyllin	1		1			1	0	0	0
metoprolol-terbutalin	1		1			1	1	0	1
metotrexat-omeprazol	1	1				0	1	0	1
metronidazol-takrolimus	1	1				1	1	0	1
metylprednisolon-fluconazole	1	1				1	0	0	0
mirtazapin-tramadol	1		1			0	1	0	1
mykofenolat-pantoprazol	1	1				0	1	0	1
nifedipin-erytromycin	1		1			1	0	0	0
omeprazol-ciclosporin	1	1				1	1	1	0
omeprazol-escitalopram	2	2				1	1	1	0
omeprazol-mykofenolatmofetil	1	1				1	0	0	0
ondansteron-paracetamol	2	2				1	0	0	0
oxycodon-fluconazole	1	1				1	0	0	0
oxycodon-oxazepam	1		1			1	0	0	0
perfenazin-levomepromazine	1	1				1	0	0	0
pregabalin-zolpidem	1		1			1	0	0	0
propranolol-flutide	1		1			1	1	0	1
propranolol-symbicort	1		1			1	1	0	1
ramipril-hydrochlorothiazide	1		1			1	0	0	0
ramipril-spirolacton	10		10			1	1	0	1
sertraline-diclofenac	1		1			1	0	0	0
sevelamer-levothyroxin	1	1				1	0	0	0
simvastatin-ciprofloxacin	3	3				0	1	0	1
simvastatin-warfarin	30	30				1	1	0	1
tacrolimus-mykofenolat	1	1				1	1	0	1
teofyllin-ciprofloxacin	1	1				1	1	0	1
tramadol-citalopram	2		2			1	1	0	1
tramadol-diazepam	1		1			1	0	0	0
valsartan-enalapril	1		1			1	0	0	0
valsartan-metformin	2		2			1	0	0	0
verapamil-carbamazepin	1	1				1	1	0	1
warfarin-amoxicillin	6				6	1	1	1	0

<b>Interaksjoner</b>	<b>Antall</b>	<b>FK</b>	<b>FD</b>	<b>FK+FD</b>	<b>Ukjent</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>grønn</b>	<b>gul</b>
warfarin-benzylpenicillin	1				1	1	0	0	0
warfarin-bosentan	1	1				1	1	0	1
warfarin-cefuroxime	1				1	1	0	0	0
warfarin-ciprofloxacin	3				3	1	1	0	1
warfarin-citalopram	1			1		1	1	1	0
warfarin-dicloxacillin	1				1	1	1	0	1
warfarin-escitalopram	2			2		1	0	0	0
warfarin-fluconazole	1		1			1	1	0	1
warfarin-fluvastatin	1	1				1	1	0	1
warfarin-glipizide	1	1				1	0	0	0
warfarin-heparin	1		1			1	0	0	0
warfarin-laktulose	6				6	1	0	0	0
warfarin-metronidazol	1			1		1	1	0	1
warfarin-paracetamol	19				19	1	1	0	1
warfarin-pencillin	1				1	1	0	0	0
warfarin-pivmecillinam	1				1	1	0	0	0
warfarin-prednisolon	4		4			1	0	0	0
warfarin-tramadol	3			3		1	1	0	1
østradiol-levothyroxin	2	2				1	1	0	1